

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der
Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie
des Alfried Krupp Krankenhauses Essen

**Periinterventionelle Therapie mit
Thrombozytenaggregationshemmern bei der
Embolisation von nichtrupturierten cerebralen
Aneurysmen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Stefan Wolff
aus Hattingen
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. R. Diehl
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. H. C. Diener

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 2006

Vorträge/Publikationen

- Vortrag auf dem
77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie,
Düsseldorf, 6. – 9. Oktober 2004:

Wolff S, Weber W, Diehl R (2004):

Periinterventionelle Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bei der Embolisation von nichtrupturierten cerebralen Aneurysmen - eine retrospektive Analyse an 193 Patienten.

Akt Neurol S1,31

- Vortrag auf der
40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie,
Dresden, 31. August – 3. September 2005:

Wolff S, Weber W, Berlit P, Kühne D, Diehl RR (2005):

Periinterventionelle Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern bei der Embolisation von nichtrupturierten cerebralen Aneurysmen.

Klin Neuroradiol 15,210

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6 -
1.1. Epidemiologie und Behandlung cerebraler Aneurysmen	6 -
1.1.1. Rupturierte Aneurysmen	7 -
1.1.2. Nichtrupturierte Aneurysmen	8 -
1.2. Endovaskuläre Behandlung	8 -
1.2.1. Historischer Überblick	8 -
1.2.2. Komplikationen	13 -
1.2.2.1. Prozedurale Komplikationsraten, Morbidität, Mortalität	13 -
1.2.2.2. Thrombembolische Komplikationen	14 -
1.2.2.3. Intraprozedurale Aneurysmaruptur	16 -
1.2.3. Prävention/Therapie thrombembolischer Komplikationen	17 -
1.2.3.1. Heparine	18 -
1.2.3.2. Fibrinolytika	18 -
1.2.3.3. Fibrinogenrezeptorantagonisten	19 -
1.2.3.4. Thrombozytenfunktionshemmer	19 -
1.3. Fragestellung	22 -
2. Material und Methoden	24 -
2.1. Patienten und Aneurysmen	24 -
2.2. Periinterventionelle Medikation und neurologische Untersuchung	25 -
2.3. Neuroradiologische Intervention	27 -
2.4. MRT	27 -
2.5. Statistik	28 -
3. Ergebnisse	29 -
3.1. Epidemiologie	29 -
3.2. Prozedurale Komplikationsrate, Morbidität, Mortalität	31 -
3.3. Thrombembolische Ereignisse	36 -
3.4. Hirnblutungen	38 -
3.5. Stumme Thrombembolien im MRT	38 -

4. Diskussion	- 41 -
4.1. Einschlusskriterien	- 42 -
4.2. Ergebnisinterpretation	- 43 -
4.3. Limitationen der Arbeit	- 45 -
4.4. Klinische Relevanz der Ergebnisse.....	- 48 -
4.5. Perspektiven.....	- 50 -
5. Zusammenfassung	- 51 -
6. Literaturverzeichnis.....	- 52 -
7. Anhang	- 64 -
7.1. Abkürzungsverzeichnis	- 64 -
7.2. Tabellenverzeichnis.....	- 65 -
7.3. Abbildungsverzeichnis.....	- 65 -
8. Danksagung.....	- 67 -
9. Lebenslauf	- 68 -

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Behandlung cerebraler Aneurysmen

Die Prävalenz von nichtrupturierten cerebralen Gefäßaneurysmen wird nach prospektiver Auswertung von Autopsiestudien auf etwa 3 - 4% und von cerebralen Angiographien auf etwa 5 - 6% geschätzt. Bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren beträgt die angiographische Prävalenz allerdings nur ca. 2,3%, wohingegen diese Zahl in Risikogruppen mit familiärer Häufung von Aneurysmen oder autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung bis zu 10% betragen kann (Rinkel et al. 1998). Bei 20 - 30% aller Aneurysmaträger sind multiple Aneurysmen (≥ 2) nachweisbar. Zu 80 - 90% liegen die Aneurysmen im vorderen Gefäßkreislauf (Kassell et al. 1990, Rinkel et al. 1998). Die Aneurysmaprävalenz direkter Angehöriger von Patienten mit spontan rupturierten Hirnaneurysmen scheint nicht höher zu liegen als in der übrigen Bevölkerung (Raaymakers 1999).

Cerebrale Aneurysmen sind mit etwa 75% die häufigste Ursache einer akuten Subarachnoidalblutung (SAB) und damit die dritthäufigste Schlaganfallursache. Die Häufigkeit einer Aneurysmablutung wird im Mittel auf 11/100000 Personen/Jahr geschätzt. Diese kann je nach Kontinent und Land stark divergieren (z. B. Peking/China 2,0/100000/Jahr, Finnland 22,5/100000/Jahr). Verglichen mit anderen Schlaganfallformen sind die Patienten häufig jünger. Die 30-Tage-Mortalität der SAB ist mit ca. 50% sehr hoch (Ingall 2000).

Wichtigste Hinweise für die Einschätzung der Blutungswahrscheinlichkeit von bisher nichtrupturierten Aneurysmen sind die Lokalisation, die Größe und die Anamnese einer früheren Blutung aus einem anderen cerebralen Aneurysma. Die kumulierte 5-Jahres Rupturrate ist in Abhängigkeit von Aneurysmagröße und Lokalisation sehr variabel. In einer prospektiven nichtrandomisierten Studie wird sie für kleine Aneurysmen (< 7 mm) mit 0% in der vorderen und 2,5% in der hinteren Zirkulation angegeben. Die

entsprechenden Raten für große Aneurysmen (≥ 25 mm) liegen bei 40%, bzw. 50% (ISUIA Investigators 2003).

Hauptziel einer Behandlung von cerebralen Aneurysmen ist die prophylaktische oder akut-therapeutische Beseitigung des Rupturrisikos. Diese Behandlung erfolgte früher vor allem operativ-neurochirurgisch durch das Aufbringen von Gefäßclips im Bereich des Aneurysmahalses. Seit Anfang der 90-er Jahre hat sich mit der interventionell-neuroradiologischen Embolisation von Aneurysmen mit Platinmikrospiralen ein neues Therapieverfahren etabliert. Bei der Indikation zur Behandlung und der Wahl der Behandlungsmethode (Operation oder Embolisation) ist grundsätzlich zwischen rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen zu unterscheiden. Die Entscheidung, welche Therapie im Einzelfall die geeignetste ist, sollte gemeinsam von einem in der endovaskulären Technik erfahrenen Neuroradiologen und einem neurovaskulär geübten Neurochirurgen getroffen werden (Kommission "Qualitätssicherung" der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2004).

1.1.1. Rupturierte Aneurysmen

Wegen des hohen Nachblutungsrisikos in der Frühphase nach einer akuten SAB aus einem Aneurysma ist eine zeitnahe Behandlung indiziert (Juvela 1989). Nach der ISAT-Studie ergibt sich die Empfehlung, rupturierte Aneurysmen bevorzugt endovaskulär zu behandeln, die nach technischen Kriterien für ein Coiling geeignet sind (Molyneux et al. 2002). Neben rein lokalisatorischen Kriterien (z. B. Aneurysmen des vertebrobasilären Systems) können noch andere Kriterien für eine endovaskuläre Behandlung sprechen. Dies kann zutreffen bei einem allgemein erhöhten Operationsrisiko (z. B. Alter des Patienten >60 Jahre), ausgedehnten Vasospasmen und früheren frustranen Clipping-Versuchen (Kommission "Qualitätssicherung" der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie 2004).

1.1.2. Nichtrupturierte Aneurysmen

Eine Behandlungsempfehlung kann für asymptomatische intrakranielle Aneurysmen ab einer Größe von 7 Millimeter, für Aneurysmen der hinteren Zirkulation und für Aneurysmen nach SAB aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma ausgesprochen werden. Dies gilt ebenso für große symptomatische intrakavernosale Carotisaneurysmen und für Aneurysmen, die durch Kompressionssymptome auffällig werden. Nicht empfohlen wird die Behandlung von asymptomatischen intrakraniellen Aneurysmen der vorderen Zirkulation kleiner 7 mm und kleiner asymptomatischer intrakavernosaler Carotisaneurysmen. Bei der Therapieentscheidung muss das Alter, der neurologische und allgemeine Zustand des Patienten, spezielle Aneurysmakonfigurationen (z. B. multilobulär) sowie die Risiken der Therapieverfahren berücksichtigt werden. Eine Entscheidung für oder gegen eine Behandlung muss ebenso wie die Wahl zwischen operativem oder endovaskulärem Vorgehen immer individuell getroffen werden. Für eine endovaskuläre Behandlung spricht ein Patientenalter über 50 Jahre und ein Aneurysma des hinteren Kreislaufs. (Bederson et al. 2000, Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" 2005).

1.2. Endovaskuläre Behandlung

1.2.1. Historischer Überblick

Ein kathetergestütztes Verfahren zur Behandlung cerebraler Aneurysmen wurde erstmals von den beiden Neurochirurgen Luessenhop und Velasquez im Jahre 1964 benutzt. Das Einbringen eines Silikonballons in ein Aneurysma der Arteria carotis interna im supraclinoidalen Abschnitt gelang jedoch nicht (Horowitz et al. 2002).

Seit 1965 experimentierten Alksne und Kollegen mit Eisenpartikeln als Emboliematerial. Sie entwickelten eine eisenhaltige Suspension, die über einen Katheter in die Aorta descendens eines Hundes eingebracht wurde. Durch das Halten eines extrakorporalen Magneten über der Arteria femoralis kam es zu einem Verschluss des Gefäßes. In einem anderen

Experiment konnte damit die Thrombosierung eines Aneurysmasackes erreicht werden. 1969 berichteten sie über die endovaskuläre Behandlung von Aneurysmen durch Metalleinbringung bei neun Patienten. Drei Patienten erlitten dabei Schlaganfälle durch ungewollte Gefäßverschlüsse und es trat eine Aneurysmaruptur auf. Ein Bericht von Alksne aus dem Jahr 1977 beschreibt das stereotaktische Einbringen von Eisencarbonyl und Methylmethacryl in den Fundus eines Aneurysmas der Arteria communicans posterior (Horowitz et al. 2002).

Demgegenüber verfolgte Mullan seit 1964 ein anderes Konzept. Nach dem Einbringen von Metall in ein Aneurysma sollte durch das Anlegen einer elektrischen Spannung eine Thrombosierung erreicht werden. 1974 berichtet er über 61 Aneurysmabehandlungen mit einer prozeduralen Todesrate von 6,5% (durch Blutungen und überschießende Thrombosen) und einer Schlaganfallrate von 3,2% (Horowitz et al. 2002).

Das ursprünglich von Luessenhop und Velasquez erdachte Behandlungskonzept des Ballonverschlusses von Aneurysmen wurde von dem Russen Serbinenko weiterentwickelt und erstmals 1973 bzw. 1974 erfolgreich angewandt. In zwei Fällen benutzte er dazu selektiv ablösbare Latexballons. Die Technik der endovaskulären Ballonokklusion von cerebralen Aneurysmen bildete danach bis Anfang der neunziger Jahre den Schwerpunkt der interventionellen Aneurysmabehandlung. Zum Beispiel beschreibt Debrun die Behandlungsergebnisse von 14 Carotissiphon-Aneurysmen, von denen 8 erfolgreich verschlossen werden konnten. Drei Patienten verstarben und zwei erlitten schwere Schlaganfälle (Debrun et al. 1978). Higashida veröffentlicht seine Resultate von 87 Ballonokklusionen von kavernosalen Carotisaneurysmen aus den Jahren 1981 bis 1989. Bei 78% dieser Eingriffe kam es im Rahmen der Behandlung zu einem Verschluss des Trägergefäßes (Higashida et al. 1990). In mehreren Studien vom Anfang der neunziger Jahre mit größeren Fallzahlen betrugen die Mortalitätsraten 5 - 8% und die neurologische Morbidität war unterhalb von 10%. Hauptproblem der endovaskulären Therapie mit Ballons war die

Unfähigkeit des Materials, sich an komplex-geometrisch geformte Aneurysmen anzupassen. Oft blieben kleine Tochteraneurysmen und Teile des Fundus oder Halses des Aneurysmas ungeschützt oder es bildete sich durch den Ballon ein Ventilmechanismus aus, so dass es zu einem Wiedereinstrom von Blut in das Aneurysma kommen konnte. Anfang der neunziger Jahre wurden sowohl neue Angiographiekatheter und Führungsdrähte, die ein sicheres und selektives Aufsuchen aller Bereiche eines Aneurysmas erlaubten, als auch flexibel biegsame Metalldrähte entwickelt. Als Embolisationsmaterial wurde 1990/91 erstmals Platin eingesetzt. Ein ungelöstes Problem war allerdings noch das richtige Positionieren der Coils. Nach Herausdrücken der Platindrähte aus dem Kathetersystem war eine Korrektur eventueller Coilfehlagen nicht mehr möglich (Horowitz et al. 2002).

Mit der Erfindung von elektrolytisch ablösbaren Platinmikrospiralen gelang dem italienischen Neurochirurgen Guido Guglielmi im Jahre 1991 der entscheidende Durchbruch bei der endovaskulären Behandlung von cerebralen Aneurysmen. Guglielmi, geboren 1948, entwickelte bereits in der Jugendzeit Interesse an „Elektronik“, so dass er an der Universität Rom zunächst ein Ingenieursstudium begann, dann aber zur Medizin wechselte und ab 1976 als neurochirurgischer Assistenzarzt an der Universitätsklinik Rom arbeitete. Erwähnenswert ist, dass sein Vater 1974 eine aneurysma-bedingte Subarachnoidalblutung erlitten hatte. Nach einigen Jahren Literaturstudium, in-vivo-Experimenten an Kaninchen und theoretischen Überlegungen zur Elektrolyse lernte Guglielmi 1983 Fernando Viñuela kennen, der zunächst in Kanada, später in Los Angeles arbeitete. In den nächsten Jahren entwickelten beide zusammen mit der Firma Target Therapeutics das endovaskuläre Behandlungskonzept mit elektrolytisch ablösbaren Platinspiralen. Dabei wird ein Platindraht (so genannter Guglielmi detachable coil, GDC), der mit dem Edelstahl-Führungsdraht eines Kathetersystems fest verbunden ist, in ein Aneurysma eingebracht und kann dort zunächst je nach Bedarf in der Position geändert werden.

Nach Erreichen der Zielposition wird durch das Anlegen eines elektrischen Stroms die Verbindung zwischen thrombogenem Platincoil und Führungsdraht elektrolytisch gelöst. Diese Prozedur wird bis zur vollständigen Thrombosierung des Aneurysmas wiederholt. Mit diesem neu entwickelten Verfahren wurde an der Universität Los Angeles im Januar 1991 erstmals ein Patient mit einem cerebralen Aneurysma behandelt. In einer ersten Serie von 15 Aneurysmen wurde jeweils ein Verschlussgrad von 70 - 100% erreicht. Persistierende klinisch-neurologische Defizite oder Todesfälle traten nicht auf. Nur in einem Fall kam es zu einer transienten Aphasie. In einer zweiten Serie von 43 Aneurysmen betrug die Morbidität 4,8% und die Mortalität 2,4%. Die amerikanische Food and Drug Administration genehmigte 1995 den kommerziellen Verkauf der GDC's (Strother 2001).

Ab 1994 beschäftigte sich der Großteil der neuroradiologischen Fachliteratur mit der Embolisation von Aneurysmen durch elektrolytisch ablösbare Coils. Neben dem Wiedereinstrom von Blut in ein behandeltes Aneurysma ist die Versorgung von Aneurysmen mit einem breiten Hals bis heute das Hauptproblem. 1997 wurde über erste Erfahrungen mit der sogenannten Ballon-Remodeling-Technik berichtet (Moret et al. 1997). Dabei wurde mit einem Katheter ein Ballon vor einem Aneurysma mit breitem Hals positioniert und dann über einen zweiten Katheter das Aneurysmalumen mit Coils ausgefüllt. Der Ballon erfüllte zwei Aufgaben: zum einen stabilisierte er den Mikrokatheter während der Coilablösung, zum anderen verhinderte er die Verlagerung von Coils in das Trägergefäß. Außerdem konnte eine höhere Packungsdichte der Coils erreicht werden. Eine zweite Möglichkeit der Behandlung von Aneurysmen mit breitem Hals – aber auch von fusiformen Aneurysmen – bot sich mit dem Einsatz von Gefäßprothesen (so genannten Stents), der 1997 erstmals beschrieben wurde (Higashida et al. 1997). Dabei wird ein Stent endovaskulär in das Trägergefäß eingebracht und über dem Aneurysmahals abgelegt. Mit einem Mikrokatheter wird dann das Aneurysma durch die Stentmaschen sondiert und coilokkludiert. In einer modifizierten Technik wird zuerst der Mikrokatheter im Aneurysma platziert

und dann der Stent eingebracht. Darüber hinaus wird in einer von Howington 2004 beschriebenen zeitlich abgestuften Behandlungsstrategie zunächst für einige Wochen die Endothelisation des Stents abgewartet und dann die Coilokklusion durchgeführt. Ein weiteres Behandlungskonzept sieht vor, das Aneurysma zunächst mit der Ballon-Remodeling-Technik weitestgehend zu verschließen, dann über den verbliebenen Aneurysmahals einen Stent einzubringen und eine abschließende Okklusion durchzuführen (Wells-Roth et al. 2005).

2000 veröffentlichten Koivisto und Kollegen die erste prospektive, randomisierte Vergleichsstudie bezüglich der frühen endovaskulären bzw. operativen Behandlung von rupturierten cerebralen Aneurysmen. Ein Jahr nach Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede des klinischen Outcomes in beiden Behandlungsgruppen. Postinterventionell fanden sich in der endovaskulären Gruppe weniger durch die Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisbare neue Hirnläsionen. Dagegen waren die Okklusionsraten in dieser Gruppe gering niedriger, so dass neue Risiken durch eventuelle angiographische Kontrollen oder Nachbehandlungen entstehen können (Koivisto et al. 2000). Die ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial)–Studie zeigte 2002 mit einer Patientenzahl von n=2143 ein signifikant besseres Outcome in Bezug auf das Überleben ohne Behinderung nach einem Jahr für die endovaskuläre Behandlung bei Patienten mit einem rupturierten Aneurysma, das für beide Behandlungsmöglichkeiten in Frage kam (Molyneux et al. 2002).

Zur Optimierung der endovaskulären Behandlung wurden in den ersten Jahren des neuen Jahrhunderts neue Coil- und Stenttypen und Embolisationsmaterialien entwickelt. Auf der einen Seite arbeitete man an neuen Coilformen wie z. B. dreidimensionalen oder so genannten soft bzw. ultrasoft coils, die sich der gegebenen Aneurysmakonfiguration besser anpassen sollten. Auf der anderen Seite entstanden beschichtete Coils, die die Gerinnung und damit den Verschluss des Aneurysmas fördern sollten (z. B. HydroCoils der Firma MicroVention, die nach Ablösung auf das

Dreifache ihrer Ausgangsgröße anschwellen, und mit biologisch abbaubaren Copolymeren beschichtete Coils der Firma Boston Scientific). Seit November 2002 steht der erste selbstexpandierende Stent zur Verfügung, der speziell für den Einsatz in cerebralen Gefäßen entwickelt wurde (Neuroform, Firma Boston Scientific). Er besteht aus Nitinol, einem Nickel/Titan-Gemisch, das äußerst flexibel ist und sich daher auch zur Aneurysmaüberbrückung in torquierten Hirngefäßen und an Verzweigungsstellen eignet (Wells-Roth et al. 2005). Darüber hinaus wurde ein Flüssigembolisat (Onyx, Firma Micro Therapeutics) entwickelt, das ähnlich der Remodeling-Technik unter Ballonschutz über einen Katheter in ein Aneurysma eingebracht wird (Murayama et al. 2000).

1.2.2. Komplikationen

Die am häufigsten mit der endovaskulären Behandlung von cerebralen Aneurysmen assoziierten Komplikationen sind Thrombembolien und intra-prozedurale Perforationen. Darüber hinaus können Verletzungen der zuführenden und der Trägergefäße, Vasospasmen durch toxische Kontrastmittelreaktionen und Druckläsionen z. B. der Hirnnerven auftreten (Henkes et al. 2004, Park et al. 2005).

Prozedurale Komplikationsraten geben hierbei die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse an. Morbidität und Mortalität stehen als Kennzahlen für persistierende neurologische Defizite bzw. tödliche Ereignisse.

1.2.2.1. Prozedurale Komplikationsraten, Morbidität, Mortalität

Prozedurale Komplikationsraten und Kennzahlen für Morbidität und Mortalität für die endovaskuläre Behandlung von cerebralen Aneurysmen können der Tabelle 1 entnommen werden. Es wurden dazu aktuelle epidemiologische Studien aus den letzten 5 Jahren ausgewertet (Roy 2001, Ng et al. 2002, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005).

Tabelle 1: Prozedurale Komplikationsraten, Morbidität und Mortalität für die endovaskuläre Coilokklusion von cerebralen Aneurysmen (mit Differenzierung von rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen)

	Anzahl Aneurysmen	Prozedurale Kom- plikationsrate in %	Morbidität in %	Mortalität in %
Roy 2001	130 (nr)	10,3	4,3	0,0
Ng 2002	160 (r/nr)	21,0	6,9 (8,6/5,1)	1,2 (2,5/0,0)
Gonzalez 2004	217 (nr)	6,9	5,5	0,9
Park 2005	210 (r/nr)	17,6 (22,9/10,9)	4,8 (5,9/1,4)	4,8 (7,6/1,4)

r: rupturiert, nr: nichtrupturiert

Park und Kollegen fanden bei der Behandlung von 210 cerebralen Aneurysmen Morbiditäts- und Mortalitätsraten von jeweils 4,8%. Bei Auswertung der rupturierten Aneurysmen betrugen diese Raten 5,9% bzw. 7,6%. Hauptursachen für die prozedurale Morbidität und Mortalität waren Thrombembolien und Aneurysmaruptur während der Behandlung. Die Morbiditäts- und Mortalitätszahlen für nichtrupturierte Aneurysmen waren mit jeweils 1,4% niedriger. Ursächlich waren hier vor allem Thrombembolien. Intraprozedurale Aneurysmarupturen traten in dieser Gruppe nicht auf (Park et al. 2005).

In den vier genannten Studien lagen die prozeduralen Komplikationsraten bei selektiver Auswertung nichtrupturierter Aneurysmen zwischen 6,9% und 10,9%. Die Morbiditätsraten betrugen 1,4 - 5,5%, die Mortalitätsraten 0,0 - 1,4% (Roy 2001, Ng et al. 2002, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005).

1.2.2.2. Thrombembolische Komplikationen

Potentielle Emboliequellen während der endovaskulären Behandlung cerebraler Aneurysmen sind: Intraluminale Thrombose bei temporärem Verschluss oder Stenosierung von Gefäßen durch Katheter, Coildislokation oder Masseneffekt; Thrombusbildung an der Coil- bzw. Katheteroberfläche; Ausschwemmung chronischer intraaneurysmatischer Thromben durch Kathetermanipulation; Thrombusentstehung an der Grenzfläche zwischen

Coilpacket und Trägergefäß (Qureshi et al. 2000, Workman et al. 2002). Die verschiedenen Entstehungsmechanismen erklären mögliche zeitliche Unterschiede im Auftreten von thrombembolischen Komplikationen. Bei Ausschwemmung eines vorbestehenden Thrombus aus dem Aneurysma kann eine klinische Symptomatik sofort, bei langsamer Entwicklung eines Thrombus erst verspätet auftreten (Qureshi et al. 2000).

Thrombembolische Komplikationen treten in neueren Studien der letzten 5 Jahre mit einer Häufigkeit von 3,7 – 13,1% auf (Roy 2001, Workman et al. 2002, Ng et al. 2002, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Einzelheiten können der Tabelle 2 entnommen werden. In kernspintomographischen Studien konnten stumme Hirnischämien allerdings in bis zu 61% der Fälle nachgewiesen werden (Rordorf et al. 2001, Soeda et al. 2003).

Tabelle 2: Komplikationsraten für Thrombembolien und intraprozedurale Aneurysmarupturen bei der endovaskulären Coilokklusion von cerebralen Aneurysmen (mit Differenzierung von rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen)

	Anzahl Aneurysmen	Thrombembolische Komplikationen in %	Intraprozedurale Aneurysmaruptur in %
Roy 2001	130 (nr)	7,8	2,4
Tummala 2001	734 (r/nr)	nb	1,4
Sluzewski 2001	264 (r/nr)	nb	2,5
Workman 2002	210 (r/nr)	6,7	nb
Ng 2002	160 (r/nr)	13,1	8,8 (16,0/1,3)
Kwon 2003	275 (r/nr)	nb	2,3 (2,3/2,3)
Gonzalez 2004	217 (nr)	3,7	1,4
Park 2005	210 (r/nr)	10,4 (11,0/6,9)	4,2 (7,6/0,0)

r: rupturiert, nr: nichtrupturiert, nb: nicht bekannt

In älteren Studien war man bisher von thrombembolischen Komplikationsraten bis zu 28% ausgegangen (Pelz et al. 1998). Dopplersonographisch konnten Mikroembolien in 31% nach der Behandlung distal des Aneurysmas nachgewiesen werden. Dabei waren bei 71% der postinterventionell klinisch auffälligen Patienten Mikroembolien nachweisbar, aber nur bei 21% der klinisch asymptomatischen. Präinterventionell hatte man keine Mikroembolien festgestellt (Klötzsch et al. 1998). Soeda fand in der postinterventionellen Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie bei 61% der Patienten diffusionsgestörte cerebrale Läsionen. 40% davon hatten ein neues neurologisches Defizit, 60% blieben asymptomatisch. Insgesamt lag die Morbidität aber nur bei 4,5% und die Mortalität bei 1,5% (Soeda et al. 2003). Neben der Gesamthäufigkeit thrombembolischer Komplikationen von 10,4% bei der Embolisation von 210 rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen berechnete Park die jeweilige Häufigkeit in diesen beiden Aneurysmagruppen (11,0% bzw. 6,9%). Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten für rupturierte Aneurysmen bezüglich thrombembolischer Komplikationen betrugen 5,9% bzw. 3,4%, für nichtrupturierte Aneurysmen jeweils 1,4% (Park et al. 2005). In einer älteren Studie lag die Rate persistierender neurologischer Defizite durch Thrombembolien bei 5,0% (Pelz et al. 1998).

1.2.2.3. Intraprozedurale Aneurysmaruptur

Die Häufigkeit von intraprozeduralen Aneurysmarupturen betrug in Studien der letzten 5 Jahre zwischen 1,4 und 8,8% (Roy 2001, Tummala et al. 2001, Sluzewski et al. 2001, Ng et al. 2002, Kwon et al. 2003, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Die einzelnen Studienergebnisse können der Tabelle 2 entnommen werden.

Das Risiko einer intraprozeduralen Aneurysmaruptur ist höher bei zuvor bereits rupturierten als bei nichtrupturierten Aneurysmen. Bei selektiver Auswertung liegen die Rupturraten bei Behandlungen rupturierter und nichtrupturierter Aneurysmen bei 2,3 – 16,0%, bzw. 0,0 – 2,4% (Roy 2001,

Ng et al. 2002, Kwon et al. 2003, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Zum gleichen Ergebnis kamen Cloft und Kallmes in einer Metaanalyse für die Jahre 1990 bis 2002. Das Rupturrisiko bei zuvor rupturierten Aneurysmen betrug 4,1%, bei nichtrupturierten 0,5%. Der Unterschied war statistisch signifikant. Nach intraprozeduraler Aneurysmaruptur lag das kombinierte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei 38% (zuvor rupturiert), bzw. 29% (nichtrupturiert) (Cloft und Kallmes 2002). Bei Park und Kollegen lag dieses kombinierte Risiko für zuvor rupturierte Aneurysmen bei 33% (Park et al. 2005). Begünstigende Faktoren für eine intraprozedurale Aneurysmaruptur sind eine frühere Subarachnoidalblutung, kleine Aneurysmen und möglicherweise der transiente Einsatz von Okklusionsballonen (Sluzewski et al. 2001, Kwon et al. 2003, Park et al. 2005). Nach einer intraprozeduralen Aneurysmaruptur scheint ein gutartiger Verlauf ohne persistierende klinische Defizite zu überwiegen. Tödliche Verläufe sind mit initial schlechten Hunt/Hess-Graden nach SAB und Rupturen, die vor Ablösung der ersten Coil auftreten, assoziiert (Park et al. 2005).

1.2.3. Prävention/Therapie thrombembolischer Komplikationen

Laut der Kommission "Qualitätssicherung" der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) sollten endovaskuläre Behandlungen von Aneurysmen in der Regel in Allgemeinnarkose vorgenommen werden. Dadurch wird eine ausreichende Ruhigstellung und medizinische Überwachung des Patienten während des Eingriffs gewährleistet. Motorische Unruhe des Patienten während des Einbringens der Spiralen bedeutet eine erhebliche Steigerung des prozeduralen Risikos (Kommission "Qualitätssicherung" der DGNR 2004).

Die medikamentöse Begleit- und Nachbehandlung wird kontrovers diskutiert, da es bisher keine Daten auf hohem Evidenzniveau gibt. Die oben genannte Kommission empfiehlt allgemein, endovaskuläre Behandlungen unter dem Schutz von Heparinen durchzuführen und zur Nachbehandlung gegebenenfalls Thrombozytenaggregationshemmer - ins-

besondere beim Einsatz von Stents - einzusetzen. Genauere Angaben zu Dosierungen, Therapiedauer oder speziellen Befundkonstellationen werden nicht gemacht (Kommission "Qualitätssicherung" der DGNR 2004). In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) unter Mitarbeit der DGNR wird neben der Gabe von Heparinen auch die intraprozedurale Verabreichung von Acetylsalicylsäure bei der Behandlung von nichtrupturierten Aneurysmen empfohlen (Kommission "Leitlinien der DGN" 2005).

1.2.3.1. Heparine

Die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin gehört bei der endovaskulären Behandlung von rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen zur routinemäßigen Prävention von thrombembolischen Komplikationen (Workman et al. 2002). Heparin erhöht durch Bindung an Antithrombin III dessen hemmenden Einfluss auf Thrombin um den Faktor 1000. Außerdem inhibiert der Heparin-Antithrombin III-Komplex den Faktor Xa und in geringerem Umfang auch Faktor IX, XI und XII, so dass insgesamt die Gerinnungszeit verlängert und eine mögliche Thrombusbildung erschwert wird. Die partielle Thromboplastinzeit (pTT) wird dafür als Maß verwendet. Heparin wirkt allerdings nicht fibrinolytisch. Ein positiver Effekt zur Erhöhung der koronaren Reperusionsrate bei akuten Myokardinfarkten wurde jedoch beschrieben (Verheugt et al. 1998). Meist wird eine kontinuierliche oder bolusweise intravenöse Gabe des Heparins mit einer Ziel-pTT von 1,5-2,5 des Ausgangswertes durchgeführt.

1.2.3.2. Fibrinolytika

Zur Therapie von thrombembolischen Komplikationen werden selektiv intraarteriell die Thrombolytika Urokinase oder rtPA eingesetzt (Workman et al. 2002, Park et al. 2005). Cronqvist und Kollegen berichten von 19 Patienten mit Thrombembolien während der endovaskulären Behandlung von cerebralen Aneurysmen. Durch superselektive intraarterielle Injektion

von Urokinase konnte eine komplette Rekanalisation in 10, eine partielle Rekanalisation in 9 Fällen erreicht werden. 14 Patienten hatten ein gutes klinisches Outcome, einer starb aufgrund eines großen intracerebralen Hämatoms. Eine SAB durch intraprozedurale Aneurysmaruptur trat bei 2 Patienten auf (Cronquist et al. 1998). Insgesamt bleibt der Einsatz von Thrombolytika bei Patienten mit rupturierten Aneurysmen kontrovers (Workman et al. 2002).

1.2.3.3. Fibrinogenrezeptorantagonisten

Nach Erfolgen in großen Therapiestudien werden Fibrinogenrezeptorantagonisten in der interventionellen Kardiologie als Bestandteil der antithrombozytären Medikation vermehrt eingesetzt (CAPTURE Investigators 1997, EPILOG Investigators 1997, EPISTENT Investigators 1998). Im Gegensatz zu ASS und den Thienopyridinen verhindern Fibrinogenrezeptorantagonisten (so genannte Glykoprotein IIb/IIIa – Blocker) nicht über eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung, sondern durch eine Blockierung des Fibrinogenrezeptors die Aggregation der Blutplättchen. Erster zur Therapie zugelassener Antagonist war Abciximab (ReoPro®). In einem Fallbericht aus dem Jahr 1999 wird der Einsatz von Abciximab als „Rettungsbehandlung“ bei einem akuten Verschluss des Trägersgefäßes während der Coilembolisation eines Basilarisspitzenaneurysmas beschrieben (Lempert et al. 1999). Allerdings kann der Einsatz von Fibrinogenrezeptorantagonisten in der Akutbehandlung nach einem Schlaganfall nicht mehr als sicher angesehen werden, nachdem die AbESTT – II Studie im Oktober 2005 wegen einer hohen Rate an intrakraniellen Blutungen abgebrochen werden musste (AbESTT – II 2005).

1.2.3.4. Thrombozytenfunktionshemmer

Die Hemmung der Thrombozytenfunktion ist ein zentraler pharmakologischer Ansatzpunkt in der Behandlung arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen. Aktivierte Thrombozyten sind nicht nur an der akuten Bildung

von Blutgerinnseln, sondern auch an der Entzündungsreaktion und Heilung von Gefäßläsionen beteiligt. Somit hat die Hemmung der Thrombozytenfunktion nicht nur eine Bedeutung in der Prophylaxe thrombembolischer Hirninfarkte, sondern auch in der Prophylaxe entzündlicher und narbiger Gefäßwandveränderungen wie z. B. nach endovaskulären Ballondilatationen.

Der Weg der Thrombozytenaktivierung soll kurz erläutert werden: Dieser Prozess wird durch Aktivatorsubstanzen eingeleitet. Sie binden an Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche. Die wichtigsten Aktivatoren sind: Thrombin, Kollagen, von Willebrand-Faktor, Thromboxan A₂, Adenosindiphosphat (ADP), Adrenalin, Vasopressin und Serotonin. Sie werden aus Läsionen der Gefäßwand (z. B. einem rupturierten Plaque) freigesetzt oder entstammen aus bereits aktivierten Thrombozyten. Nach Bindung an den Rezeptor resultieren drei wichtige intrazelluläre Veränderungen: Erstens kommt es zu Formänderungen des Zytoskeletts und der Oberfläche des Thrombozyten, so dass er adhäsive Eigenschaften erhält. Zweitens werden entzündungs- und proliferationsfördernde Substanzen (z. B. Serotonin) und thrombozytenaktivierende Faktoren (z. B. ADP, Thromboxan A₂) freigesetzt. Und drittens kommt es zu Änderungen der Konfiguration bzw. zur Expression von Membranrezeptoren, die der Thrombozytenadhäsion dienen (Glykoprotein Ib und IIb/IIIa). Die ersten aktivierten Thrombozyten haften über ihren GP-Ib-Rezeptor an der Läsion der Gefäßwand. An diesen ersten "Thrombozytenrasen" lagern sich weitere aktivierte Thrombozyten an. Die Vernetzung dieser Thrombozyten erfolgt über den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor und Fibrinogen- bzw. von Willebrand-Faktor-Brücken. Schließlich entsteht ein stabiler weißer Thrombus. Beispielhaft sei hier der Wirkmechanismus der beiden gebräuchlichsten Thrombozytenaggregationshemmer erläutert. Acetylsalicylsäure (z. B. ASS®) bewirkt über die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX-1-Isoform) vor allem eine Verminderung der Thromboxan A₂-Synthese. Das neuere Clopidogrel (z. B. Plavix®) hemmt

primär die ADP-abhängige Aktivierung des purinergen Rezeptors, wodurch es über eine cAMP-Reduktion indirekt zu einer Hemmung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors kommt. Der gerinnungshemmende Effekt tritt bei Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) sehr schnell ein. Bereits 15 Minuten nach Einnahme von 325 mg Acetylsalicylsäure ist eine entsprechende Wirkung als Abnahme der Adenosindiphosphat- und Thromboxan A₂-Produktion messbar (Jimenez et al. 1992). Erst eine ASS-Dosis unterhalb 100 mg hat einen dosisabhängigen Effekt auf die Abnahme Enzymproduktion zur Folge. Für eine maximale Hemmung des COX-1 Enzyms werden vermutlich mindestens 24 Stunden benötigt (Awtry und Loscalzo 2000).

Unbestritten ist, dass TAH einen wesentlichen Beitrag zur Sekundärprophylaxe bei Schlaganfällen (und bei kardiovaskulären Erkrankungen) leisten. In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) oder einem Schlaganfall das relative Risiko eines nicht-tödlichen Schlaganfalls durch Thrombozytenfunktionshemmer um 23% reduziert wird. Bei einer Untergruppe mit hohem Risiko (begleitender koronarer Herzerkrankung (KHK) oder peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK)) war die relative Risikoreduktion mit 31% noch höher (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Durch die Gabe von 160 oder 300 mg Acetylsalicylsäure in der Akutphase des Schlaganfalls wurden bei insgesamt ca. 40000 Patienten 7 Schlaganfälle und 5 Todesfälle bezogen auf 1000 behandelte Patienten vermieden (CAST Collaborative Group 1997). Eine Metaanalyse von zehn Placebo-kontrollierten Studien zur ASS-Sekundärprävention nach einem Schlaganfall ergab eine relative Risikoreduktion von 13% und absolute Risikoreduktion von 3% für den kombinierten Endpunkt vaskulärer Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt (Diener 2000).

Seit einigen Jahren werden TAH auch zur Primärprophylaxe in der interventionellen Radiologie und Kardiologie eingesetzt. Bei angio-

graphischen Koronarinterventionen wird die präinterventionelle Gabe einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen. Außerdem kommen Fibrinogenrezeptorantagonisten und Heparine zum Einsatz (Levine et al. 2003, Kadakia und Ferguson 2005). In der interventionellen Neuroradiologie hat eine Prämedikation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel bei Stentimplantationen (insbesondere an der Arteria carotis interna) zu einer Reduktion der ischämischen Komplikationen geführt (Yadav 2001, Bhatt et al. 2001, Koch 2004). Im SPACE-Trial, in dem prospektiv randomisiert operative und endovaskuläre Behandlung von hochgradigen Stenosen der Arteria carotis interna miteinander verglichen werden, wird diese duale Thrombozytenaggregationshemmung im endovaskulären Studienarm einer großen internationalen Studie angewandt (Ringleb et al. 2005).

Über den Einsatz von TAH bei der endovaskulären Behandlung von cerebralen Aneurysmen gibt es wenige Daten. Allgemein anerkannt ist die postinterventionelle Anwendung von TAH zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen z. B. nach Coildislokationen (Qureshi et al. 2000, Kommission "Qualitätssicherung" der DGNR 2004). In zwei Studien, die einen hohen Anteil an stummen Hirninfarkten nach Coilembolisationen zeigten, wird der mögliche primärprophylaktische Einsatz von TAH bereits vor Behandlungsbeginn diskutiert (Rordorf et al. 2001, Soeda et al. 2003).

1.3. Fragestellung

In dieser Studie soll untersucht werden, ob durch den präinterventionellen Einsatz von TAH bei der Embolisation von cerebralen Aneurysmen die Rate der thrombembolisch-ischämischen Komplikationen positiv beeinflusst wird und ob das Risiko von periprozeduralen Blutungsereignissen (z. B. Aneurysmaruptur oder Blutung in anderen Körperregionen) erhöht wird. Dazu wurde eine retrospektive Auswertung von Patienten mit intrakraniellen, nichtrupturierten, endovaskulär behandelten Aneurysmen vorgenommen. Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie häufig traten bei der Embolisation von cerebralen Aneurysmen prozedur-abhängige cerebrale Komplikationen auf (ausgedrückt durch die prozedurale Komplikationsrate und die Kennzahlen für Morbidität und Mortalität)?
- Wie verteilten sich diese Kennzahlen auf klinisch relevante thrombembolisch-ischämische und hämorrhagische Ereignisse? Gab es Blutungen in anderen Körperregionen?
- Wie häufig traten stumme – nur in der cerebralen Kernspintomographie sichtbare – Thrombembolien auf?
- Gab es bezüglich dieser Kennzahlen Unterschiede zwischen der mit einem TAH vorbehandelten und der nichtvorbehandelten Patientengruppe, d. h. traten bei einer Patientengruppe weniger cerebrale Komplikationen auf?
- War der präinterventionelle Einsatz von TAH bei der Embolisation von cerebralen Aneurysmen klinisch sicher, so dass eine prospektive Therapiestudie durchgeführt werden könnte?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten und Aneurysmen

Insgesamt wurden 215 konsekutive Aneurysmaprozeduren aus den Jahren 2002 und 2003 retrospektiv ausgewertet. Zur Gewährleistung einer einheitlichen und genauen Dokumentation wurden dazu ausschließlich neuroradiologische Patienten, die in der Neurologischen Klinik des Alfried Krupp Krankenhauses in Essen betreut wurden, ausgewählt. Die Analyse der endovaskulären Prozeduren erfolgte mit Hilfe der ärztlichen Entlassungsberichte, der neuroradiologischen Interventionsberichte und der cerebralen Angiographien und Kernspintomographien.

Folgende Einschlusskriterien mussten die Aneurysmen für diese Studie erfüllen:

- nichtrupturiert
- intrakranielle Lokalisation
- alleinige Behandlung mit Platincoils

Von der Analyse wurden daher 46 rupturierte Aneurysmen ausgeschlossen. Aneurysmen in extrakranieller Lokalisation sind im beobachteten Zeitraum nicht behandelt worden. Bei weiteren 41 Aneurysmen kamen andere Therapieverfahren zur Anwendung (Stent, Onyx®, Verschluss des Trägergefäßes). Insgesamt wurden 128 nichtrupturierte, intrakranielle und coilembolisierte Aneurysmen von 103 Patienten in diese Analyse einbezogen.

Zur Bestimmung der Aneurysmadimensionen wurde der Durchmesser des Halses und der größten Distanz des Fundus gemessen. Als Referenzweite diente das Gefäßkaliber der Arteria carotis interna im petrösen Anteil (mit 5 mm) sowie das der Arteria vertebralis im V4-Abschnitt (mit 4 mm). In Anlehnung an die Kriterien der „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms“ zur Aneurysmagröße erfolgte eine Einteilung in kleine (< 7 mm), mittelgroße (7 – 12 mm), große (13 – 24 mm) und sehr große Aneurysmen (≥ 25 mm) (ISUIA Investigators 2003).

Der Verschlussgrad der Aneurysmen wurde nach den von Roy beschriebenen Kriterien in drei Kategorien eingeteilt (Roy 2001). Ein kompletter Verschluss besteht demnach bei dichter Coilfüllung des Aneurysmahalses und- sacks in allen Projektionsrichtungen („complete“). In die zweite Kategorie fallen Aneurysmen mit einem dicht coilgefüllten Sack, bei denen ein minimaler Resteinstrom (< 2 mm) sichtbar ist („residual neck“). Für die dritte Kategorie bleiben die Aneurysmen mit lockerer Coilfüllung des Sacks oder verbliebenen Resteinstrom von mehr als 2 mm („residual aneurysm“). Eine graphische Darstellung dieser Kategorien zeigt die Abbildung 1.

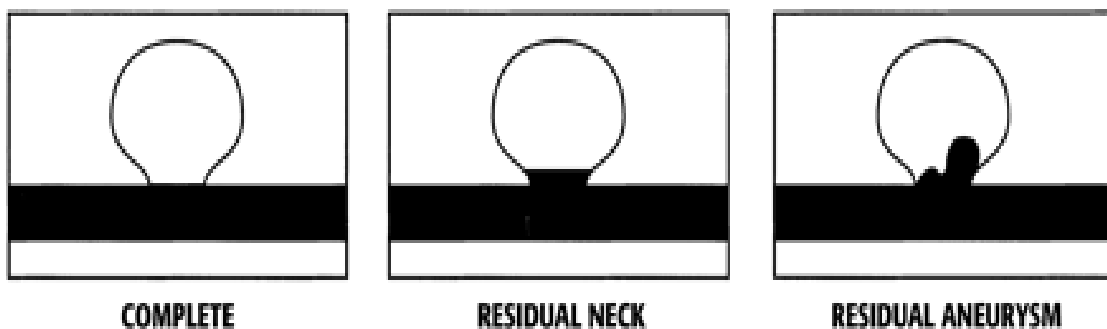


Abbildung 1: Einteilung der Verschlussgrade von Aneurysmen (nach Roy 2001)

2.2. Periinterventionelle Medikation und neurologische Untersuchung

Die Unterteilung der insgesamt 128 endovaskulären Prozeduren in zwei Behandlungsgruppen erfolgte nach Analyse der präinterventionellen thrombozytenaggregationshemmenden Medikation.

In die Gruppe mit medikamentöser Vorbehandlung fielen alle Patienten, die mindestens einen Tag vor der Intervention (d. h. am Tag vor und am selben Tag der Intervention) einen Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) erhalten hatten. Es wurden die üblichen

Dosierungen von 100 mg Acetylsalicylsäure oder 75 mg Clopidogrel verwendet. Die teilweise kurze Einnahmedauer der Medikation war für einen thrombozytenaggregationshemmenden Effekt ausreichend (Patrono et al. 2004, siehe Abschnitt 1.2.3.4.). Wegen einer ursprünglich geplanten, dann aber nicht durchgeführten stentassistierten Behandlung erhielten einige Patienten eine kombinierte Therapie mit einer Startdosis von 500 mg Acetylsalicylsäure und 300 mg Clopidogrel, die mit einer Erhaltungsdosis von 100 mg bzw. 75 mg fortgesetzt wurde. Bei den meisten Patienten erfolgte die Einnahme des TAH aufgrund anderer Erkrankungen und nicht gezielt als Prämedikation für den interventionellen Eingriff.

In die Gruppe ohne medikamentöse Vorbehandlung fielen alle Patienten, die mindestens zehn Tage vor der Intervention keinen TAH erhalten hatten. Dieser Zeitraum richtete sich nach der ungefähren Lebensdauer von Thrombozyten (Patrono et al. 2004). Es gab keinen Patienten, der einen TAH innerhalb dieser 10-Tages-Frist absetzte, so dass die Zuordnung zu den beiden Behandlungsgruppen immer eindeutig vorgenommen werden konnte.

Eine ausführliche neurologische Untersuchung wurde von neurologischen Fachärzten präinterventionell, unmittelbar nach der Intervention und bei Entlassung durchgeführt. Bei Fällen mit prozedur-abhängigen neuen cerebralen Komplikationen erfolgte analog zu anderen Studien (Henkes et al. 2004, Ng et al. 2002) die Klassifizierung der Schweregrade neurologischer Defizite mit der Glasgow Outcome Scale (Jennett und Bond 1975) (Tabelle 3). Eine Unterteilung in ischämische und hämorrhagische Komplikationen erfolgte anhand radiologischer Kriterien. Prozedur-abhängige neurologische Defizite wurden wie folgt bezeichnet: Transiente Defizite, die sich innerhalb von 7 Tagen zurückbildeten; persistierende Defizite, die länger als 7 Tage andauerten. Dementsprechend war die prozedur-abhängige neurologische Morbidität definiert als neurologische Defizite, die länger als 7 Tage andauerten und auf die neuroradiologische Prozedur zurückzuführen waren (Park et al. 2005).

Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale (GOS)

	GOS
Patient verstorben	I
Apallisches Syndrom	II
Schwere Behinderung	III
Mäßige Behinderung	IV
Keine/minimale Behinderung	V

2.3. Neuroradiologische Intervention

Die endovaskulären Behandlungen der Aneurysmen wurden von drei erfahrenen interventionell tätigen Neuroradiologen am Alfried Krupp Krankenhaus in Essen jeweils unter Intubationsnarkose durchgeführt.

Die digitalen Subtraktionsangiographien wurden an einem Zwei-Ebenen-Gerät (Neurostar, Siemens, Erlangen) angefertigt. Es kamen handelsübliche 6-French Führungskatheter und Mikrokatheter verschiedener Hersteller zum Einsatz. Zur Embolisation wurden sowohl unbeschichtete (so genannte „bare coils“) als auch faserbesetzte Platinmikrospiralen eingesetzt.

Nach der Intervention erfolgte die Überwachung der Patienten im Aufwachraum und die anschließende Weiterbehandlung auf einer neurologischen Normalstation, falls keine offensichtlichen Gründe dagegen sprachen (z. B. intraprozedurale Aneurysmaruptur).

2.4. MRT

Kernspintomographische Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla-Gerät (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) für das postinterventionelle Schlaganfall-Screening durchgeführt. Folgende Sequenzen wurden benutzt: T2/TSE (Repetitionszeit

4150 ms, Echozeit 120 ms, Turbofaktor 15, Schichtdicke 5 mm, Dauer 3:37 Minuten), EPI-Sequenz (Repetitionszeit 2900 ms, Echozeit 83 ms, Turbofaktor 128, Schichtdicke 5 mm, Dauer 1:07 Minuten). Es wurde eine zirkulär polarisierte Kopfspule verwendet. Die Untersuchung fand immer 1 – 3 Tage nach der endovaskulären Behandlung statt. Unabhängig von der ursprünglichen Befundung erfolgte eine nachträgliche geblindete Auswertung durch einen neuroradiologischen Facharzt. Die MRT-Bilder lagen als digitale Bilddateien an speziellen PACS (Picture Archiving and Communication System)-Workstations vor.

2.5. Statistik

Der statistische Vergleich von Häufigkeiten erfolgte mit dem χ^2 -Test oder dem exakten Fisher-Test. Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant bezeichnet. Parametrische Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung oder mit Spannweite angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologie

Alle 128 Aneurysmen wurden ausschließlich konventionell durch das Einbringen von Platinspiralen behandelt. 101 Aneurysmen waren inzidentell bei der Abklärung von anderen Erkrankungen oder unspezifischen Symptomen aufgefallen. 18 Behandlungen waren Rezidiveingriffe. Jeweils vier Aneurysmen waren durch Hirnnervensymptome oder nach Ruptur eines anderen Aneurysmas aufgefallen, eines durch eine Hirnischämie im abhängigen Stromgebiet. Das mittlere Alter der Patienten betrug $54,4 \pm 10,4$ Jahre (Spannweite 19-80 Jahre, 74 weiblich, 29 männlich).

Von den mit einem TAH vorbehandelten Aneurysmen waren 26 klein (< 7 mm), 28 mittelgroß (7 – 12 mm), 4 groß (13 – 24 mm) und 2 sehr groß (≥ 25 mm). Für die nicht vorbehandelten Aneurysmen betrugen diese Zahlen 30, bzw. 33, bzw. 4, bzw. 1. Insgesamt waren 56 (43,8%) von allen Aneurysmen klein, 61 (47,7%) waren mittelgroß, 8 waren groß (6,2%) und 3 (2,3%) waren sehr groß.

Eine Zusammenfassung der demographischen und morphologischen Daten, stratifiziert nach der Vormedikation mit einem TAH, findet sich in Tabelle 4.

Die Embolisation von 60 Aneurysmen wurde unter einer bestehenden Medikation mit einem TAH durchgeführt. Die Einnahme des TAH bei 51 Prozeduren erfolgte dabei aus nicht-neuroradiologischen Gründen. Bei 9 Prozeduren war die Kombination der beiden TAH Acetylsalicylsäure und Clopidogrel als Stent-Prämedikation eingesetzt worden. 68 Aneurysmen wurden ohne gerinnungsaktive Vorbehandlung therapiert.

Detaillierte Angaben zur Prämedikation sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 4: Demographische und morphologische Daten der 128 intrakraniellen, nichtrupturierten, endovaskulär behandelten Aneurysmen (stratifiziert nach Vormedikation mit einem TAH)

	TAH N=60	Kein TAH N=68
Patientenzahl (m:w)	47 (9:38)	56 (20:36)
Alter in Jahren (Mittelwert mit Standardabweichung)	54,4 ± 12,2	54,3 ± 8,5
Aneurysmagröße in mm (Mittelwert mit Spannweite)		
Hals	4,5 [1-10]	4,5 [2-10]
Fundus	7,9 [2-25]	7,7 [2-25]
Verschlussgrad (nach Roy 2001)		
complete	37 (61,7%)	46 (67,6%)
residual neck	11 (18,3%)	12 (17,6%)
residual aneurysm	12 (20,0%)	10 (14,7%)
Lokalisation der Aneurysmen		
ICA	20 (33,3%)	23 (33,8%)
MCA	18 (30,0%)	19 (27,9%)
AcomA	11 (18,3%)	9 (13,2%)
BA	6 (10,0%)	8 (11,8%)
andere	5 (8,3%)	9 (13,2%)

m: männlich, w: weiblich, ICA: A. carotis interna, MCA: A. cerebri media, AcomA: A. communicans anterior, BA: A. basilaris

Tabelle 5: Angaben zu Art, Dosierung und Dauer der thrombozytenaggregationshemmenden Prämedikation

Art der Prämedikation	Medikament	Dosierung/Dauer	n=60
Monotherapie	ASS	100 mg	45
		> 30 Tage	18
		3-30 Tage	20
		≤ 2 Tage	7
Monotherapie	Clopidogrel	75 mg	6
		> 30 Tage	4
		3-30 Tage	1
		≤ 2 Tage	1
Stent-Prämedikation	ASS + Clopidogrel	500/300 mg bzw. 100/75 mg	9
		> 30 Tage	2
		3-30 Tage	6
		≤ 2 Tage	1

Bei 85% der Interventionen (109/128) waren die Patienten während des Eingriffs durch ein- bzw. mehrmalige intravenöse Bolusgaben von unfraktioniertem Heparin in pTT-wirksamen Dosen antikoaguliert. Die übrigen erhielten keine dementsprechende Begleitmedikation (n=19). 29 der vorbehandelten und 37 der nicht vorbehandelten Patienten bekamen nach Abschluss der Intervention zusätzlich einen einmaligen Bolus von 500 mg Aspisol® i.v. (Acetylsalicylsäure). Diese Komedikation wurde von den interventionellen Neuroradiologen nach Maßgabe der aktuellen Behandlungssituation eingesetzt (z. B. bei größerer Grenzfläche zwischen Coilpacket und Träegergefäß).

3.2. Prozedurale Komplikationsrate, Morbidität, Mortalität

Insgesamt traten bei 22 von 128 Prozeduren (17,2%) prozedur-abhängige cerebrale Komplikationen auf, die klinisch auffällig waren. Dabei entfielen 17 auf thrombembolisch-ischämische Ereignisse und 5 auf hämorrhagische

Komplikationen. Bei 17 Komplikationen traten nur minimale oder leichte (GOS IV-V), bei 4 mittelschwere (GOS III) und bei einer schwere (GOS II) neurologische Defizite auf.

Die Gesamtmorbidität betrug 5,5% (7/128). Diese persistierenden neurologischen Defizite waren ohne Ausnahme durch thrombembolisch-ischämische Komplikationen aufgetreten. Ein Patient verstarb im Verlauf wegen einer ausgedehnten Subarachnoidalblutung nach iatrogener Aneurysmaruptur, so dass die Gesamtmortalität 0,8% betrug.

Eine Übersicht über alle Patienten mit prozedur-abhängigen cerebralen Komplikationen gibt Tabelle 6.

Seiten 33 – 35:

Tabelle 6: Übersicht über alle 22 Patienten mit prozedur-abhängigen cerebralen Komplikationen (zusätzliche Abkürzungen: a: Acetylsalicylsäure, h: unfractioniertes Heparin in I.E., p: Plavix, L: links, R: rechts, w: weiblich, m: männlich, nb: nicht bekannt)

Nr.	Initialen/Alter/Geschlecht	Aneurysma-Lokalisation	Aneurysma aufgefallen wegen...	Fundus (mm)	Hals (mm)	Anzahl Coils	Intraprozedurale Medikation	Dauer + Art Vormedikation
Vorbehandelt								
1	H-K/59/m	BA-Spitze	Kiefergelenksluxuation	8	7	20	5000 h	3 a
2	M-F/67/w	R PCA	Schwindel	5	6	nb	7000 h + 500 a	>30 a
3	H-K/40/w	L ICA	Kopfschmerz	9	4	8	7000 h + 500 a	1 a
4	R-K/67/w	ACoMA	Schwindel	6	4	5	4000 h + 250 a	>30 a
5	C-B/47/w	L MCA	Kopfschmerz	8	6	4	5000 h	2 a
6	J-H/50/m	BA-Spitze	Drehschwindelattacken	9	7	14	7000 h	1 p
7	H-B/55/w	R ICA	pAVK	8	6	17	7000 h	>30 a
8	R-W/55/w	L MCA	Schwindel	4	3	nb	5000 h + 500 a	4 a
9	I-W/49/w	R MCA	Schwindel	3	2	2	3000 h	>30 a
Nicht vorbehandelt								
10	G-J/66/w	R VA	Kopfschmerz	6	5	21	7000 h + 500 a	0
11	H-A/61/m	L MCA	Kribbeln rechter Mundwinkel	5	6	23	7000 h + 500 a	0
12	I-S/49/w	L ICA	Hirnischämie, V.a. Vaskulitis	6	4	3	5000 h + 500 a	0
13	E-W/56/w	L ICA	Krampfanfall	6	6	5	5000 h + 500 a	0
14	A-S/59/w	ACoMA	Schwindel	7	5	nb	nb	0
15	M-F/45/w	R MCA	Schwindel	6	8	10	keine	0
16	E-Z/79/w	ACoMA	Schwindel, Sturz	5	5	10	Reopro®	0
17	J-B/65/w	BA-Spitze	Schlafstörung	8	6	11	keine	0
18	M-S/61/w	BA-Spitze	Kopfschmerz	9	4	7	6000 h + 500 a	0
19	R-H/51/m	L ICA	Tubenfunktionsstörung	12	5	31	5000 h + 500 a	0
20	E-H/61/w	L PCA	SAB anderes Aneurysma	2	2	5	5000 h	0
21	A-G/50/w	L ICA	SAB anderes Aneurysma	7	4	3	3000 h	0
22	R-H/45/w	R PICA	Kopfschmerz	6	4	4	5000 h	0

Nr.	Intraprozedurale Besonderheiten	Klinik
1	Keine	Sehstörung
2	Dissektion A. vertebralis rechts	Latente Hemiparese links, Verlangsamung
3	Keine	Transiente Aphasie
4	Keine	Leichtgradige Armparese links
5	Aneurysmaruptur bei Neupositionierung dislozierter Coil	Meningismus
6	Transiente Coildislokation	Ataxie Arm links, Gesichtsfelddefekt links
7	Keine	Hemiparese links
8	Keine	Inkompletter Gesichtsfelddefekt rechts
9	Keine	Leichtgradige distale Armparese links
10	Keine	Gesichtsfelddefekt beidseits
11	Keine	Aphasie, mittelgradige Hemiparese rechts
12	Gefäßruptur durch Führungsdraht (im Verlauf)	Latente Armparese rechts
13	Keine	Motorische Aphasie, latente Hemiparese rechts
14	Aneurysmaruptur bei erstem Versuch Coilablösung	Koma
15	Keine	Hypästhesie und Bradydiadochokinese Arm links
16	Verschluss L ACA, Lyse	Aphasie, hochgradige Hemiparese rechts
17	Entfernung einer dislozierten Coil	Mnestische Störung, Alexie
18	Dislozierte Coil, Versuch Reposition	Neglect links, Visuelle Agnosie, Raumorientierungsstörung
19	Keine	Armparese rechts
20	Keine	Blickrichtungsnystagmus
21	Transiente Coildislokation	Dysarthrie
22	Aneurysmaruptur nach initialer Sondierung	Endgradiger Meningismus

Nr.	MRT	GOS Postinterventionell	GOS Entlassung	Dauer Symptomatik / Entlassung
1	Multiple Embolien PCA bds + infratentoriell	4	5	1/Haus
2	Thalamusinfarkt rechts	4	5	5/Haus
3	Unauffällig	4	5	1/Haus
4	Unauffällig	4	5	1/Haus
5	CCT: SAB	5	5	3/Haus
6	Multiple Embolien Kleinhirn links + PCA rechts	4	5	7/Haus
7	1 Embolie R MCA	4	5	1/Haus
8	Eingebluteter hinterer Mediainfarkt links	4	5	3/Haus
9	Mediainfarkt rechts	4	4	>5/Ambulante KG
10	Multiple Embolien Kleinhirn	3	4	>10/Reha
11	Mediainfarkt links	3	4	>10/Reha
12	SAB, keine sichere Ischämie	4	5	1/Haus
13	Multiple Embolien L MCA	3	4	>8/Reha
14	CCT: Ausgedehnte SAB + ICB frontobasal rechts	2	1	17/Tod
15	Mehrere Embolien MCA bds	4	5	3/Haus
16	Anteriorinfarkt links	3	3	>10/Seniorenheim
17	Nicht durchgeführt	4	4	>10/Reha
18	2 Embolien R PCA + Kleinhirn	4	4	>10/Reha
19	3 Embolien L ACA + L MCA	4	5	2/Haus
20	1 Embolie Pons	4	5	1/Haus
21	1 Embolie L MCA	4	5	2/Haus
22	SAB, keine Ischämie	5	5	asymptomatisch

3.3. Thrombembolische Ereignisse

Thrombembolische Komplikationen traten bei insgesamt 17 (13,3%) von 128 Prozeduren auf. 10 davon waren transiente neurologische Defizite. Persistierende neurologische Defizite waren nach 7 Prozeduren nachweisbar, so dass die thrombembolische Morbidität 5,5% betrug. Todesfälle gab es nicht.

In der Gruppe der mit einem TAH vorbehandelten Patienten (n=60) traten bei 7 Prozeduren (11,7%) postinterventionell neue neurologische Defizite auf, die auf thrombembolische Ereignisse zurückzuführen waren. Diese entsprachen initial ohne Ausnahme einem GOS-Schweregrad von IV. Bei sechs Patienten bildeten sich die Symptome innerhalb von 7 Tagen vollständig zurück. Diese Patienten konnten klinisch-neurologisch unauffällig nach Hause entlassen werden. Ein Patient musste wegen einer leichtgradigen Armparese krankengymnastisch ambulant weiterbehandelt werden. Die Morbidität für thrombembolisch-ischämische Komplikationen unter Vorbehandlung mit einem TAH betrug demnach 1,7% (Tabelle 7).

Bei den nicht vorbehandelten Patienten (n=68) wurden unmittelbar nach den Interventionen in 10 Fällen (14,7%) neue neurologische Defizite aufgrund von Thrombembolien nachgewiesen. In 6 Fällen traten leichte (GOS IV), bei 4 mittelschwere Symptome (GOS III) auf. Bei sechs Patienten hielten die Symptome länger als 7 Tage an und bedurften einer stationären Rehabilitationsbehandlung. Die Morbidität für thrombembolisch-ischämische Komplikationen bei Patienten ohne Vorbehandlung mit einem TAH betrug demnach 8,9%.

In Bezug auf die prozedurale Komplikationsrate durch thrombembolische Ereignisse ergab sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (11,7% vs. 14,7%, $p \sim 0,6$). Auch der Unterschied bezüglich der Morbidität (1,7% vs. 8,9%, $p = 0,08$) war zwischen den Patienten mit und ohne TAH-Vorbehandlung nicht signifikant. Die Mortalitätsrate für thrombembolische Komplikationen betrug in beiden Gruppen 0%.

Tabelle 7: Thrombembolisch-ischämische Komplikationen in den beiden Behandlungsgruppen unmittelbar postinterventionell und bei Entlassung bzw. am 7. postinterventionellen Tag (mit Berücksichtigung der klinischen Relevanz durch Unterteilung in GOS-Schweregrade)

	TAH (n=60)		Kein TAH (n=68)	
Ischämien	7 (11,7%)		10 (14,7%)	
	postinterventionell	Entlassung	postinterventionell	Entlassung
GOS V	-	6	-	4
GOS IV	7	1	6	5
GOS III	-	-	4	1
GOS II	-	-	-	-
GOS I	-	-	-	-

Tabelle 8: Hämorrhagische Komplikationen in den beiden Behandlungsgruppen unmittelbar postinterventionell und bei Entlassung bzw. am 7. postinterventionellen Tag (mit Berücksichtigung der klinischen Relevanz durch Unterteilung in GOS-Schweregrade)

	TAH (n=60)		Kein TAH (n=68)	
Blutungen	2 (3,3%)		3 (4,4%)	
	postinterventionell	Entlassung	postinterventionell	Entlassung
GOS V	1	2	1	2
GOS IV	1	-	1	-
GOS III	-	-	-	-
GOS II	-	-	1	-
GOS I	-	-	-	1

3.4. Hirnblutungen

Cerebral-hämorrhagische Komplikationen traten bei insgesamt 5 (3,9%) von 128 Prozeduren auf. Bei vier Patienten traten nur minimale bis leichte neurologische Defizite auf, die sich komplett zurückbildeten. Die Morbidität für hämorrhagische Komplikationen betrug daher 0%. Ein Patient mit einem initial schweren neurologischen Defizit verstarb (Mortalität für hämorrhagische Komplikationen: 0,8%).

In der vorbehandelten Patientengruppe traten zwei Hirnblutungen auf (3,3%). Es handelte sich um eine nahezu asymptomatische Subarachnoidalblutung bei iatrogener Aneurysmaruptur und einen eingebluteten Mediateilinfarkt mit transientem Gesichtsfeldausfall.

In der nicht vorbehandelten Gruppe kam es zu drei Subarachnoidalblutungen (4,4%). Ursächlich dafür waren zwei iatrogene Aneurysmarupturen und ein Wandeinriss des Trägergefäßes infolge einer Perforation mit dem Führungsdraht. Eine Aneurysmaruptur verlief – wie bereits oben beschrieben – tödlich. Bei den beiden anderen Ereignissen traten jeweils nur transiente klinische Symptome auf.

Der Unterschied der Blutungshäufigkeit in den Behandlungsgruppen war nicht signifikant. Klinisch relevante Blutungen in anderen Körperregionen traten nicht auf (Tabelle 8).

3.5. Stumme Thrombembolien im MRT

Von der Gruppe der klinisch asymptomatisch verlaufenden Behandlungsprozeduren erhielten 60 Patienten zur Befundkontrolle eine postinterventionelle cerebrale Kernspintomographie. In der mit einem TAH vorbehandelten Patientengruppe waren klinisch stumme, diffusionsgewichtet nachweisbare Ischämien in 14,8% (4 von 27), in der nicht vorbehandelten Gruppe in 21,2% der Fälle (7 von 33) nachweisbar. Der Unterschied war nicht signifikant. Ein Beispiel für stumme Hirnischämien bei endovaskulärer Embolisation wird in Abbildung 2 dargestellt.

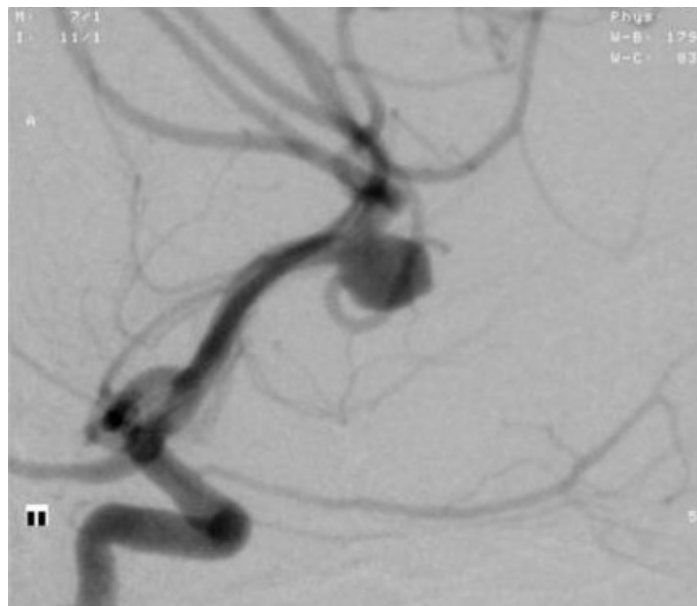


Abb. 2a

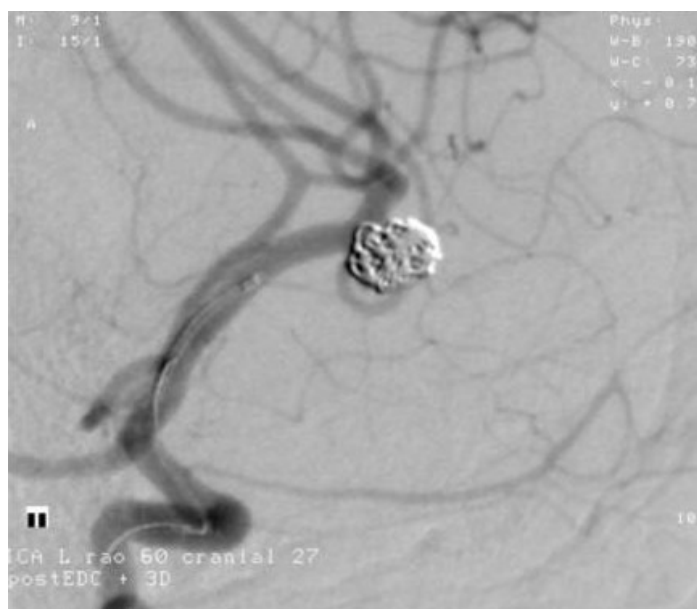


Abb. 2b

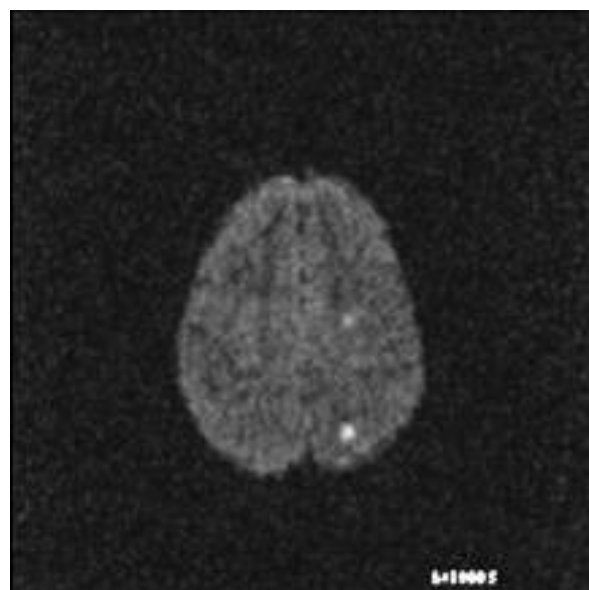


Abb. 2c

Abbildung 2a,b,c: Stumme Hirnischämien bei Coilembolisation eines asymptomatischen nichtrupturierten Aneurysmas der terminalen A. carotis interna links bei einer 57-jährigen Patientin ohne Vorbehandlung mit einem TAH. (a): präinterventioneller Gefäßstatus, Aneurysmahals 5 mm, -fundus 7 mm. (b): Gefäßstatus nach Embolisation mit Protrusion einer Coilschlinge in das Gefäßlumen als potentielle Emboliequelle. (c): Zwei punktförmige frische Hirnischämien in postinterventioneller Kernspintomographie (diffusionsgewichtete Aufnahmen)

4. Diskussion

Intrakranielle Gefäßaneurysmen sind die häufigste Ursache von Subarachnoidalblutungen. Die Morbidität und Letalität der Erkrankung ist hoch und häufig sind Menschen jüngeren und mittleren Lebensalters betroffen. Daher kommt der präventiven Behandlung von cerebralen Aneurysmen eine besondere Bedeutung zu. Seitdem Guglielmi im Jahr 1991 ein kathetergestütztes Behandlungsverfahren mit elektrolytisch ablösbaren Platinmikrospiralen vorstellte (Guglielmi et al. 1991), hat sich das Coiling von Aneurysmen neben dem operativen Clipping als Therapieverfahren zunehmend etabliert (ISUIA Investigators 1998, Molyneux et al. 2002).

Als mögliche Komplikation der endovaskulären Coilokklusion treten am häufigsten thrombembolisch-ischämische Ereignisse auf. Zur Prophylaxe wird die periinterventionelle Antikoagulation mit intravenösem Heparin und häufig die postinterventionelle Gabe eines TAH eingesetzt. Analog zu den Überlegungen bei kardiologischen Interventionen könnte die Bildung von Thromben durch eine frühzeitige Verhinderung der Plättchenadhäsion und -aggregation durch den präventiven, d. h. präinterventionellen Einsatz von TAH auch bei endovaskulären Aneurysmabehandlungen erreicht werden. Stentthrombosen konnten im Tiermodell an Kaninchen und Schweinen durch eine Vorbehandlung mit Clopidogrel alleine oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure deutlich verringert werden (Herbert et al. 1998, Makkar et al. 1998). Für interventionelle Koronarangiographien wird die Vorbehandlung mit TAH daher empfohlen (Levine et al. 2003, Popma et al. 2004). Neuroradiologische Leitlinien in Deutschland erwähnen den Einsatz von TAH zur Nachbehandlung bei interventionellen Stentimplantationen (Kommission "Qualitätssicherung" der DGNR 2004). Eine amerikanische Konsensusgruppe empfiehlt unter Bezug auf die oben genannten Tierexperimente die präinterventionelle Gabe von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel bei der stentassistierten Behandlung von Carotisstenosen (Higashida et al. 2004). Da auch die SPACE-Studie (Ringleb et al. 2004)

eine solche Kombinationsbehandlung vorsieht, ist in der Praxis eine TAH-Prämedikation bei neuroradiologischen Stentimplantationen etabliert.

Bei der endovaskulären Aneurysmabehandlung gibt es ein ähnliches Spektrum an möglichen Komplikationen wie bei der Stentimplantation. Die speziellen angiographischen Risiken wie z. B. mögliche Gefäßwandverletzungen oder Thrombusbildung an der Katheteroberfläche sind vergleichbar. Auch gibt es eine Kontaktfläche zwischen Blutstrom und metallischen Materialien, die potentiell thrombogene Eigenschaften hat. Somit wäre eventuell auch bei der endovaskulären Aneurysmabehandlung ein positiver Effekt durch den Einsatz von TAH zu erwarten. Inwieweit eine prophylaktische Gabe von TAH das Auftreten von prozedurbedingten Thrombosen bzw. thrombembolischen Komplikationen günstig beeinflusst, ist bisher nicht untersucht. Als zusätzliches Risiko können bei der Aneurysmabehandlung allerdings intraprozedurale Aneurysmarupturen auftreten. Es ist also unklar, ob durch den Einsatz von TAH Hirnblutungen sowie Blutungen in anderen Körperregionen in ihrem Verlauf ungünstig beeinflusst werden.

4.1. Einschlusskriterien

In diese retrospektive Analyse wurden nur Patienten mit nichtrupturierten Aneurysmen eingeschlossen. Eine Auswertung von Behandlungen zuvor rupturierter Aneurysmen erscheint wegen des andersartigen Komplikationsprofils nicht sinnvoll. Insbesondere ist das intraprozedurale Rupturrisiko von bereits zuvor rupturierten Aneurysmen mit 2,3 – 16,0% signifikant höher als von nichtrupturierten Aneurysmen (Roy 2001, Ng et al. 2002, Kwon et al. 2003, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Bei einer Aneurysmaruptur unter einer periinterventionellen Behandlung mit einem TAH wäre mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf zu rechnen. Eine intraprozedurale Rupturgefahr besteht allerdings auch bei nichtrupturierten Aneurysmen, jedoch ist die Häufigkeit deutlich geringer (0,0 – 2,4%). In der Akutphase nach einer Ruptur treten dagegen noch andere Komplikationen wie Liquor-

resorptionsstörungen, epileptische Anfälle, Hyponatriämien und kardiale Arrhythmien auf. Thrombembolische Komplikationen treten oft nur als Folge von Vasospasmen auf (Brandt et al. 2003), so dass auch deswegen eine gerinnungsaktive Medikation nicht zweckmäßig wäre. Ferner ist der Einsatz von TAH in der Akutphase einer SAB kontraindiziert und sollte – wenn überhaupt – erst nach dem Einbringen der ersten oder zweiten Coil erfolgen (Kommission “Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie” 2005).

4.2. Ergebnisinterpretation

Bei einer prozeduralen Komplikationsrate von 17,2% für alle Aneurysmen zeigt die Auswertung der Daten eine deutlich niedrigere Morbidität von 5,5% und eine Mortalität von 0,8%. In der jüngeren Literatur werden prozedurale Komplikationsraten für nichtrupturierte Aneurysmen mit 6,9 – 10,9% angegeben (Roy 2001, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Ng und Kollegen (2002) fanden mit 21% eine höhere Rate, die sich allerdings auf rupturierte und nichtrupturierte Aneurysmen bezog. Die hier angegebene prozedurale Komplikationsrate gibt die Häufigkeit aller postinterventionell neu aufgetretenen klinischen Ereignisse wieder. Daher ist die Ursache für die hohe Rate im Literaturvergleich am ehesten in der Erfassung der klinischen Komplikationen zu suchen. Diese Erfassung erfolgte sehr präzise, so dass z. B. auch flüchtige Hemiparesen oder ein Meningismus bei behandlungsbedingter Aneurysmaruptur in diese Rate einfließen. Für das Outcome des Patienten letztendlich entscheidend sind die oben genannten Morbiditäts- und Mortalitätsraten, die im Bereich der Literaturangaben von 1,4 – 5,5%, bzw. 0,0 – 1,4% liegen (Roy 2001, Ng et al. 2002, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005).

Thrombembolische Komplikationen sind mit einem Anteil von 13,3% aller Prozeduren am häufigsten in dieser Serie. Die thrombembolische Morbidität liegt bei 5,5%. Dies ist vergleichbar mit Studienergebnissen, in denen die thrombembolische Morbidität nach der Behandlung nichtrupturierter Aneurysmen zwischen 1,4% und 5,0% betrug (Pelz et al. 1998, Soeda et al.

2003, Park et al. 2005). Interessant ist, dass die Gesamtmorbidität ausschließlich durch thrombembolische Komplikationen, und die Gesamtmortalität ausschließlich durch hämorrhagische Komplikationen hervorgerufen wird. Dies stimmt mit der Beobachtung von Park überein, wonach intraprozedurale Aneurysmarupturen meist entweder ein gutes Outcome ohne klinisches Defizit oder ein tödliches Outcome haben (Park et al. 2005).

Die thrombembolischen Komplikationsraten in den beiden Behandlungsgruppen mit und ohne TAH unterscheiden sich nicht signifikant (11,7% vs. 14,7%). Der klinische Verlauf ist in der Regel gutartig. Insbesondere in der Gruppe der mit einem TAH vorbehandelten Patienten beträgt die Morbidität nur 1,7% (ein Patient). Es handelte sich dabei um einen Patienten mit einer persistierenden leichtgradigen distalen Armparese, die einer ambulanten krankengymnastischen Weiterbehandlung bedurfte. Das klinische Outcome der nicht vorbehandelten Patienten stellte sich mit sechs persistierenden klinischen Defiziten bei Entlassung ungünstiger dar. Die Morbidität beträgt in dieser Gruppe 8,9%. Der Unterschied ist mit einem Signifikanzniveau von $p=0,08$ nicht signifikant, kann aber als statistischer Trend für ein besseres klinisches Outcome der vorbehandelten Patientengruppe gewertet werden. Die thrombembolische Mortalitätsrate beider Gruppen beträgt 0%.

Klinisch stumme Hirnembolien finden sich zu einem geringeren Anteil in der vorbehandelten Patientengruppe (14,8% vs. 21,2%). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p\sim 0,5$). Eine mögliche günstige Beeinflussung von thrombembolischen Komplikation durch einen TAH lässt sich hieraus daher nicht ableiten. Hinderlich für eine exakte Auswertung war die Tatsache, dass postinterventionelle Kernspintomographien des Hirnschädels nur bei 56,6% aller asymptomatischen Patienten vorlagen (52,9% in der vorbehandelten, 60% in der nicht vorbehandelten Gruppe). In der Literatur werden die Häufigkeiten von klinisch stummen Hirninfarkten mit 36% (Soeda et al. 2003), bzw. 61% (Rordorf et al. 2001) angegeben. Die Behandlung großer Aneurysmen und die ballonassistierte Technik werden

als Prädiktoren für stumme Embolien genannt. In beiden Studien waren viele Aneurysmen ballonassistent behandelt worden (Anteil: 49%, bzw. 36%). Bei den Embolisationen dieser Analyse wurde dagegen keine ballonunterstützte Technik verwendet. Außerdem war der Anteil großer und sehr großer Aneurysmen mit 8,5% niedrig. Insgesamt war demnach eine geringere Rate an stummen Hirnembolien in dieser Analyse zu erwarten.

Die periprozedurale Blutungshäufigkeit ist in beiden Patientengruppen vergleichbar (3,3% bzw. 4,4%) und entspricht den niedrigen Blutungsraten anderer Studien mit nichtrupturierten Aneurysmen von 0,0 - 2,4% (Roy 2001, Ng et al. 2002, Kwon et al. 2003, Gonzalez et al. 2004, Park et al. 2005). Da in der periprozeduralen Blutungshäufigkeit eine hämorrhagisch transformierte Hirnischämie enthalten ist, beträgt die intraprozedurale Rupturrate für alle Aneurysmen sogar nur 3,1%. Insgesamt ist der klinische Verlauf dieser Hirnblutungen äußerst gutartig. Insbesondere in der mit einem TAH vorbehandelten Gruppe gibt es keine persistierenden klinisch-neurologischen Defizite (Morbidity 0%) und keine Todesfälle (Mortality 0%). Auch in der Patientengruppe ohne TAH-Vorbehandlung beträgt die hämorrhagische Morbidity 0%. Allerdings ist der einzige Todesfall in dieser Gruppe zu verzeichnen. Die ursächliche Aneurysmaruptur ereignete sich beim Versuch der ersten Coilablösung vom Mikrokatheter. Eine frühe Ruptur vor erster Coilablösung (und einen initial schlechten Hunt und Hess-Grad) beschreibt Park als prognostische Faktoren für ein fatales Outcome nach intraprozeduraler Aneurysmaruptur (Park et al. 2005). Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen bezüglich hämorrhagischer Komplikationen beobachtet werden.

4.3. Limitationen der Arbeit

Die intraprozedural verabreichte gerinnungsaktive Medikation war uneinheitlich und blieb bei der Auswertung dieser Studie unberücksichtigt. Insbesondere die einmalige Gabe eines TAH (500 mg Acetylsalicylsäure i.v.) bei ca. der Hälfte der nicht vorbehandelten Patienten war für die

Datenbeurteilung problematisch. Wäre in dieser Patientengruppe unter prospektiven Studienbedingungen intraprozedural kein TAH gegeben worden, wäre wegen des dann wegfallenden (vermutlich) schützenden Effekts des TAH eine größere Häufigkeit von Thrombembolien zu erwarten gewesen. Dann hätten eventuell für die Auswertung der thrombembolischen Komplikationen deutlichere Unterschiede der beiden Patientengruppen herausgearbeitet werden können. Die zusätzliche Einmalgabe von 500 mg Acetylsalicylsäure war für die Auswertung der vorbehandelten Patientengruppe ohne wesentliche Bedeutung, da ab einer – bereits zuvor eingenommenen – Dosis von mindestens 100 mg ASS die Synthese der für die Thrombozytenaggregation relevanten Enzyme bereits effektiv unterbrochen wird (Jimenez et al. 1992, Awtry und Loscalzo 2000). Durch eine zusätzliche ASS-Gabe kann also kein wesentlicher gerinnungshemmender Zusatzeffekt erzielt werden.

Für die Auswertung der hämorrhagischen Komplikationen spielt die einmalige intraprozedurale Gabe eines TAH in der nicht vorbehandelten Gruppe eine größere Rolle. Unter diesen Bedingungen würde man verhältnismäßig zu viele bzw. schwerer verlaufende Blutungen erwarten. Dies ist mit der einen tödlich verlaufenden Hirnblutung in der nicht vorbehandelten Patientengruppe auch eingetreten. Allerdings war genau in diesem Fall kein zusätzlicher TAH verabreicht worden, da die Blutung bereits bei der ersten Coilablösung aufgetreten war. Von den anderen beiden – blande verlaufenden – Blutungen in dieser Gruppe war in dem einen Fall eine einmalige Gabe eines TAH erfolgt, in dem anderen Fall nicht. Auf den klinischen Verlauf einer intraprozedural auftretenden Hirnblutung scheint die zusätzliche Einmalgabe eines TAH während der Intervention also keine wesentlichen Auswirkungen zu haben. Deshalb sind die Ergebnisse für die hämorrhagischen Komplikationen im Rahmen einer retrospektiven Auswertung reell und die beiden Behandlungsgruppen ausreichend vergleichbar. Es ist daher die Schlussfolgerung gerechtfertigt,

dass keine zusätzlichen Blutungsrisiken unter der thrombozytenaggregationshemmenden Prämedikation aufgetreten sind.

Als intraprozedurale Komedikation blieb auch der Einsatz von intravenös verabreichtem Heparin für die Auswertung der Studie unberücksichtigt. Bei 4 von 19 Interventionen (21,1%) ohne Heparin traten klinisch-relevante cerebrale Ereignisse auf. Die prozeduralen Komplikationsraten der Behandlungen mit und ohne Heparin unterschieden sich somit nicht signifikant. Es wurde daher auf eine weitere Gruppenanalyse verzichtet. In der Regel wird eine Heparinisierung bei endovaskulären Aneurysma-behandlungen empfohlen (Kommission "Leitlinien der DGN" 2005). In einer prospektiven Studie müsste dementsprechend eine einheitliche intraprozedurale Medikation gewählt werden.

Als Prämedikation waren die Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und die Kombination von beiden eingesetzt. Andere TAH wie z. B. Ticlopidin wurden nicht verwendet. Eine Subgruppenanalyse für die verschiedenen Medikamente wurde wegen der kleinen Clopidogrel- und Kombinationsgruppen nicht durchgeführt. Es bleibt daher ungeklärt, ob es durch die Art des Thrombozytenaggregationshemmers zu Unterschieden im klinischen Outcome der vorbehandelten Patienten kommen könnte. Von den 9 postinterventionell symptomatischen Patienten der vorbehandelten Gruppe (n=60) hatten 8 Acetylsalicylsäure und einer Clopidogrel eingenommen. Alle kombiniert vorbehandelten Patienten blieben sowohl für Thrombembolien als auch für Hirnblutungen asymptomatisch. Aus vergleichenden Therapiestudien zur Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmer weiß man, dass Clopidogrel einen leichten nichtsignifikanten Vorteil gegenüber Acetylsalicylsäure für die Verhinderung von ischämischen kardialen und cerebrovaskulären Ereignissen bietet (Jamieson et al. 2005). Die Kombinationstherapie von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zur Sekundärprävention bei Hochrisikopatienten bewirkt eine nichtsignifikante Reduktion von bedeutenden vaskulären Ereignissen (z. B. neuer

Schlaganfall, Myokardinfarkt) gegenüber Clopidogrel alleine. Dieser leichte Vorteil wird allerdings durch eine erhöhte Blutungsrate kompensiert (MATCH Investigators 2004). In einem Tiermodell wurde die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und der Kombination von beiden bezüglich der Hemmung von Stentthrombosen geprüft. Clopidogrel erwies sich als deutlich wirksamer als Acetylsalicylsäure. Noch besser schnitt die Kombinationsbehandlung ab, bei der nahezu kein Thrombusmaterial im Stent feststellbar war (Makkar et al. 1998). Es gibt also Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer bei der Sekundärprävention von Schlaganfällen und bei der Hemmung von Stentthrombosen. Man muss daher auch Unterschiede beim Einsatz als Prämedikation vor endovaskulären Behandlungen von Aneurysmen vermuten. Dass alle 9 kombiniert behandelten Patienten dieser Analyse asymptomatisch blieben und 8 von 45 mit Acetylsalicylsäure behandelte Patienten klinische Symptome hatten, könnte – unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl – diese These unterstützen.

4.4. Klinische Relevanz der Ergebnisse

Ursprünglich war diese Arbeit zum Thema „Thrombozytenaggregationshemmer bei endovaskulärer Behandlung von cerebralen Aneurysmen“ als prospektive Therapiestudie geplant. Doppelblind und randomisiert sollte eine Prämedikation mit Acetylsalicylsäure bei der Hälfte aller Behandlungen von inzidentellen Aneurysmen erfolgen. Ein Grund für die vorläufige Ablehnung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen war die fehlende – z. B. retrospektive – Datenlage mit Beantwortung der Frage, ob der Einsatz von TAH bei endovaskulären Aneurysmabehandlungen wahrscheinlich unbedenklich ist. Die Durchsicht der Patientenunterlagen zeigte, dass einige Patienten aus anderen Gründen schon TAH einnahmen und dass diese vor den endovaskulären Behandlungen nicht abgesetzt wurden. Andere nahmen keine gerinnungsaktiven Medikamente ein. Es gab somit zwei

nebeneinander praktizierte Verfahren mit und ohne Einsatz von TAH, die man retrospektiv auswerten konnte. Diese Auswertung wurde von der Ethik-Kommission vor Durchführung einer prospektiven Studie gefordert.

Insgesamt waren negative Effekte durch Anwendung der thrombozytenaggregationshemmenden Prämedikation nicht festzustellen. Die Blutungshäufigkeit war in beiden Patientengruppen gleich, fast alle Hirnblutungen verliefen äußerst blande und es trat nur eine tödliche Blutung auf, die in der nicht vorbehandelten Gruppe zu verzeichnen war. Es wurden also keine zusätzlichen Blutungsrisiken durch die TAH-Einnahme verursacht. Auf der anderen Seite war ein positiver Effekt nicht sicher nachzuweisen. Die Häufigkeit von klinischen thrombembolischen Komplikationen und von stummen Hirnischämien war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings traten persistierende klinisch-neurologische Defizite aufgrund thrombembolischer Komplikationen in der vorbehandelten Gruppe tendenziell weniger auf. Auf Grundlage dieser Analyse ist der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern bei der endovaskulären Embolisation von intrakraniellen nichtrupturierten Aneurysmen unbedenklich.

Das Absetzen eines Thrombozytenaggregationshemmers vor einer endovaskulären Aneurysmabehandlung ist nach der vorliegenden Analyse nicht nötig. Wegen des tendenziell besseren Outcomes der vorbehandelten Patientengruppe erscheint eine Therapieempfehlung für eine prophylaktische Gabe eines TAH gerechtfertigt zu sein. In Anlehnung an die Stentprämedikation ist eine Startdosis („loading dose“) von 500 mg Acetylsalicylsäure mindestens 1 Tag vor endovaskulärer Behandlung und eine nachfolgende Erhaltungsdosis von 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag zu diskutieren. Eventuell wäre dann eine TAH-Gabe während der Behandlungssitzung überflüssig. Dieses Dosierungsschema wäre auch für eine prospektive Therapiestudie zu nutzen. Ob oder wie lange eine postinterventionelle Einnahme eines TAH sinnvoll ist, wurde nicht untersucht.

4.5. Perspektiven

Diese Arbeit diene der Vorbereitung und Planung einer prospektiven Studie. In einer solchen Studie müsste Rücksicht auf eine möglicherweise unterschiedliche Wirksamkeit der einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer oder deren Kombinationen genommen werden. Man würde also zunächst eine Monotherapiestudie mit Acetylsalicylsäure gegen Placebo durchführen, um die Unbedenklichkeit dieses Medikaments in einem prospektiven Studiendesign zu überprüfen. Danach wäre eine Studie mit mehreren Therapiearmen sinnvoll, d. h. dass verschiedene Patientengruppen randomisiert zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, eine Kombinationsbehandlung oder Placebo erhielten. Soweit ethisch und in der konkreten Behandlungssituation vertretbar, müssten dann genaue Vorgaben für den Einsatz von TAH und anderer gerinnungsaktiver Medikamente während der Intervention bestehen. Außerdem müsste der zeitliche Faktor stärker berücksichtigt, d. h. der sinnvollste Startpunkt einer TAH-Vorbehandlung ermittelt werden. Möglicherweise könnten analog zu kardiologischen Interventionen auch andere gerinnungsaktive Medikamente, z. B. Fibrinrezeptorantagonisten, zum Einsatz kommen.

5. Zusammenfassung

Als häufigste Komplikation der endovaskulären Behandlung von cerebralen Aneurysmen treten thrombembolisch-ischämische Ereignisse auf. Die Häufigkeit dieser thrombembolischen Komplikationen wird mit 3,7 - 13,1% angegeben. Prophylaktisch erfolgt intraprozedural der Einsatz von Antikoagulantien (z. B. Heparin i.v.). Thrombozytenaggregationshemmer werden bisher meist nur in besonderen Behandlungssituationen eingesetzt (z. B. bei breiter Kontaktfläche von Coilpaket und Blutstrom, bei Stentbehandlungen).

In dieser Analyse soll untersucht werden, ob durch eine bereits präinterventionell beginnende Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern bei der Behandlung nichtrupturierter Aneurysmen positive Effekte bezüglich Gesamthäufigkeit, Morbidität und Mortalität von Thrombembolien auftreten, oder ob negative Effekte durch eventuelle Blutungskomplikationen überwiegen. Dazu wurde die gerinnungsaktive Medikation von konsekutiv über zwei Jahre behandelten Aneurysmen analysiert und zwei Behandlungsgruppen mit und ohne Thrombozytenaggregationshemmern miteinander verglichen.

In dieser retrospektiven Arbeit betragen die Gesamthäufigkeit, -morbidity und -mortality von prozedural verursachten Thrombembolien 13,3%, bzw. 5,5%, bzw. 0%. Häufigkeit und Mortalität sind in den beiden Behandlungsgruppen gleich. Bezüglich der Morbidität besteht ein statistischer Trend für ein besseres Outcome der vorbehandelten Patientengruppe (1,7% bzw. 8,9%, $p=0,08$). Cerebrale Blutungskomplikationen treten in den beiden Gruppen gleich häufig auf. Blutungen in anderen Körperregionen wurden nicht beobachtet.

Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern verursacht keine zusätzlichen Behandlungskomplikationen. Trotz eines statistischen Trends zugunsten einer geringeren Morbidität in der vorbehandelten Gruppe kann ein positiver Effekt der Prämedikation nicht nachgewiesen werden. Die Durchführung einer prospektiven Therapiestudie scheint aufgrund dieser Beobachtungsstudie unbedenklich.

6. Literaturverzeichnis

(1) AbESTT - II (2005):

Abciximab in Emergent Stroke Treatment Trial – II

<http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=568>

(2) Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002):

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients.

BMJ 324(7329),71-86

(3) Awtry EH, Loscalzo J (2000):

Aspirin.

Circulation 101(10),1206-18

(4) Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C (2000):

Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association.

Circulation 102(18),2300-8

(5) Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, Roffi M, Topol EJ, Yadav JS (2001):

Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting.

J Invasive Cardiol 13(12),767-71

(6) Brandt T, Dichgans J, Diener HC (2003):

Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 4. Auflage

Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH

(7) CAPTURE investigators (1997):

Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study.

Lancet 349(9063),1429-35

(8) CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group (1997):

CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke.

Lancet 349,1641-49

(9) Cloft HJ, Kallmes DF (2002):

Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis.

Am J Neuroradiol 23(10),1706-9

(10) Cronqvist M, Pierot L, Boulin A, Cognard C, Castaings L, Moret J (1998):

Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic results and clinical outcome.

Am J Neuroradiol 19(1),157-65

(11) Debrun G, Lacour P, Caron JP, Hurth M, Comoy J, Keravel Y (1978):

Detachable balloon and calibrated-leak balloon techniques in the treatment of cerebral vascular lesions.

J Neurosurg 49(5),635-49

(12) Diener HC (2000):

Stroke prevention. Antiplatelet and antithrombolytic therapy.

Neurologic Clinics 19,343-355

(13) EPILOG investigators (1997):

Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators.

N Engl J Med 336(24),1689-96

(14) EPISTENT investigators (1998):

Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting.

Lancet 352(9122),87-92

(15) Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, Martin N, Frazee J, Duckwiler G, Jahan R, Gobin YP, Viñuela F (2004):

Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms.

Am J Neuroradiol 25(4),577-83

(16) Guglielmi G, Viñuela F, Dion J (1991):

Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, II: preliminary clinical experience.

J Neurosurg 75,8-14

(17) Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, Kuehne D (2004):

Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results.

Neurosurgery 54(2),268-80

- (18) Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lale A, Savi P (1998):
The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated
by aspirin in several experimental models in the rabbit.
Thromb Haemost 80(3),512-8
- (19) Higashida RT, Halbach VV, Dowd C, Barnwell SL, Dormandy B, Bell
J, Hieshima GB (1990):
Endovascular detachable balloon embolization therapy of cavernous carotid
artery aneurysms: results in 87 cases.
J Neurosurg 72(6),857-63.
- (20) Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA,
Halbach VV (1997):
Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform
aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature.
J Neurosurg 87(6),944-9
- (21) Higashida RT, Meyers PM, Phatouros CC, Connors JJ 3rd, Barr JD,
Sacks D; Technology Assessment Committees of the American Society of
Interventional Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional
Radiology (2004):
Reporting standards for carotid artery angioplasty and stent placement.
Stroke 35(5),e112-34
- (22) Horowitz MB, Levy E, Kassam A, Purdy PD (2002):
Endovascular therapy for intracranial aneurysms: a historical and present
status review.
Surg Neurol 57(3),147-58

(23) Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R (2000):

A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study.

Stroke 31(5),1054-61

(24) ISUIA - International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998):

Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention.

N Engl J Med 339(24),1725-33

(25) ISUIA - International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2003):

Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.

Lancet 362(9378),103-10

(26) Jamieson DG, Parekh A, Ezekowitz MD (2005):

Review of antiplatelet therapy in secondary prevention of cerebrovascular events: a need for direct comparisons between antiplatelet agents.

J Cardiovasc Pharmacol Ther 10(3),153-61

(27) Jennett B, Bond M (1975):

Assessment of outcome after severe brain damage.

Lancet 1(7905),480-4

(28) Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH, Winther K, Williams GH, Muller JE (1992):

Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men.

Am J Cardiol 69(3),258-62

(29) Juvela S (1989):

Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms.

Surg Neurol 32(5),323-6

(30) Kadakia RA, Ferguson JJ (2005):

Optimal antithrombotic treatment for percutaneous coronary intervention.

Minerva Cardioangiol 53(1),15-42

(31) Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP (1990):

The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery.
Part 1-2.

J Neurosurg 73(1),18-47

(32) Klötzsch C, Nahser HC, Henkes H, Kühne D, Berlit P (1998):

Detection of microemboli distal to cerebral aneurysms before and after
therapeutic embolization.

Am J Neuroradiol 19(7),1315-8

(33) Koch C (2004):

Carotid Artery Stenting and Angioplasty: Technical and Medical Develop-
ments.

Klinische Neuroradiologie. Band 14, Nummer 1,31-40

(34) Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J,
Vapalahti M (2000):

Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured
cerebral aneurysms. A prospective randomized study.

Stroke 31(10),2369-77

(35) Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" (2005):

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: 3. Auflage
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

(36) Kommission "Qualitätssicherung" der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (2004):

Endovaskuläre Therapie von Hirngefäßaneurysmen.

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, Online-Publikation, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 047/015, www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/047-015.htm

(37) Kwon BJ, Han MH, Oh CW, Kim KH, Chang KH (2003):

Procedure-related haemorrhage in embolisation of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils.

Neuroradiology 45(8),562-9

(38) Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Dowd CF, Higashida RT (1999):

Rescue treatment of acute parent vessel thrombosis with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during GDC coil embolization.

Stroke 30(3),693-5

(39) Levine GN, Kern MJ, Berger PB, Brown DL, Klein LW, Kereiakes DJ, Sanborn TA, Jacobs AK; American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology (2003):

Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization.

Ann Intern Med 139(2),123-36

(40) Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, Frimerman A, Nakamura M, Shah PK, Forrester JS, Herbert JM, Litvack F (1998):

Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis.

Eur Heart J 19(10),1538-46

(41) MATCH investigators (2004):

Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet 364(9431),331-7

(42) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R, ISAT Collaborative Group (2002):

International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.

Lancet 360(9342),1267-74

(43) Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A (1997):

Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases.

J Neuroradiol 24(1),30-44

(44) Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Viñuela F Jr, Akiba Y (2000):

Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices.

Am J Neuroradiol 21(9),1726-35

(45) Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W (2002):

Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes.

Stroke 33(1),210-7

(46) Park HK, Horowitz M, Jungreis C, Genevro J, Koebbe C, Levy E, Kassam A (2005):

Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms.

Am J Neuroradiol 26(3),506-14

(47) Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G (2004):

Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 126(3 Suppl),234S-264S

(48) Pelz DM, Lownie SP, Fox AJ (1998):

Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils.

Am J Neuroradiol 19(8),1541-7

(49) Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI (2004):

Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 126(3 Suppl),576S-599S

(50) Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN (2000):
Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications
associated with endovascular procedures: Part II - Clinical aspects and
recommendations.

Neurosurgery 46(6),1360-75

(51) Raaymakers TW (1999):
Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage:
frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance
Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage.

Neurology 53(5),982-8

(52) Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer
PC, Zeumer H, Hacke W; Steering Committee of the SPACE Study (2004):
The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs.
Endarterectomy Trial.

Cerebrovasc Dis 18(1),66-8

(53) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998):
Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic
review.

Stroke 29(1),251-6

(54) Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RE Jr, Farkas J, Reinking GF, Pergolizzi
RS, Ezzeddine M, Norbash AM, Gonzalez RG, Putman CM (2001):
Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured
cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study
applying diffusion-weighted imaging.

Am J Neuroradiol 22(1),5-10

(55) Roy D, Milot G, Raymond J (2001):

Endovascular treatment of unruptured aneurysms.

Stroke 32(9),1998-2004

(56) Sluzewski M, Bosch JA, van Rooij WJ, Nijssen PC, Wijnalda D (2001):

Rupture of intracranial aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils: incidence, outcome, and risk factors.

J Neurosurg 94(2),238-40

(57) Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I (2003):

Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging.

Am J Neuroradiol 24(1),127-32

(58) Strother CM (2001):

Historical perspective. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: part 1 and part 2.

Am J Neuroradiol 22(5),1010-2

(59) Tummala RP, Chu RM, Madison MT, Myers M, Tubman D, Nussbaum ES (2001):

Outcomes after aneurysm rupture during endovascular coil embolization.

Neurosurgery 49(5),1059-66

(60) Verheugt FW, Liem A, Zijlstra F, Marsh RC, Veen G, Bronzwaer JG (1998):

High dose bolus heparin as initial therapy before primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of the Heparin in Early Patency (HEAP) pilot study.

J Am Coll Cardiol 31(2),289-93

(61) Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA (2005):

Endovascular procedures for treating wide-necked aneurysms.

Neurosurg Focus 18(2),E7

(62) Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, Dion JE, Jensen ME, Marx WF, Kallmes DF (2002):

Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils.

Am J Neuroradiol 23(9),1568-76

(63) Yadav JS (2001):

Management practices in carotid stenting.

Cerebrovasc Dis 11(Suppl 2),18-22

7. Anhang

7.1. *Abkürzungsverzeichnis*

- AcomA Arteria communicans anterior
- ADP Adenosindiphosphat
- ASS Acetylsalicylsäure
- BA Arteria basilaris
- DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie
- DGNR Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
- GOS Glasgow Outcome Scale
- ICA Arteria carotis interna
- ICB Intracerebrale Blutung
- I.E. Internationale Einheit
- i.v. intravenös
- KHK Koronare Herzerkrankung
- rtPA recombinant tissue plasminogen activator
- MCA Arteria cerebri media
- MRT Magnetresonanztomographie
- PACS Picture Archiving and Communication System
- pAVK Periphere arterielle Verschußkrankheit
- PCA Arteria cerebri posterior
- PICA Arteria cerebelli inferior posterior
- SAB Subarachnoidalblutung
- TAH Thrombozytenaggregationshemmer
- TIA Transitorische ischämische Attacke
- VA Arteria vertebralis

7.2. Tabellenverzeichnis

- Prozedurale Komplikationsraten, Morbidität und Mortalität für die endovaskuläre Coilokklusion von cerebralen Aneurysmen (mit Differenzierung von rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen).....Tabelle 1
- Komplikationsraten für Thrombembolien und intraprozedurale Aneurysmarupturen bei der endovaskulären Coilokklusion von cerebralen Aneurysmen (mit Differenzierung von rupturierten und nichtrupturierten Aneurysmen).....Tabelle 2
- Glasgow Outcome Scale (GOS).....Tabelle 3
- Epidemiologische Daten der 128 intrakraniellen, nichtrupturierten, endovaskulär behandelten Aneurysmen.....Tabelle 4
- Epidemiologische Daten zu Art, Dosierung und Dauer der thrombozytenaggregationshemmenden Prämedikation.....Tabelle 5
- Übersicht über alle 22 Patienten mit prozedur-abhängigen cerebralen Komplikationen.....Tabelle 6
- Thrombembolisch-ischämische Komplikationen in den beiden Behandlungsgruppen unmittelbar postinterventionell und bei Entlassung bzw. am 7. postinterventionellen Tag (mit Berücksichtigung der klinischen Relevanz durch Unterteilung in GOS-Schweregrade).....Tabelle 7
- Hämorrhagische Komplikationen in den beiden Behandlungsgruppen unmittelbar postinterventionell und bei Entlassung bzw. am 7. postinterventionellen Tag (mit Berücksichtigung der klinischen Relevanz durch Unterteilung in GOS-Schweregrade).....Tabelle 8

7.3. Abbildungsverzeichnis

- Einteilung der Verschlussgrade von Aneurysmen nach RoyAbbildung 1

- Stumme Hirnischämien bei Coilembolisation eines asymptomatischen nichtrupturierten Aneurysmas der terminalen A. carotis interna links bei einer 57-jährigen Patientin ohne Vorbehandlung mit einem TAH. (a): präinterventioneller Gefäßstatus, Aneurysmahals 5 mm, -fundus 7 mm. (b): Gefäßstatus nach Embolisation mit Protrusion einer Coilschlinge in das Gefäßlumen als potentielle Emboliequelle. (c): Zwei punktförmige frische Hirnischämien in postinterventioneller Kernspintomographie (diffusionsgewichtete Aufnahmen)
.....Abbildung 2a,b,c

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Rolf R. Diehl, auf dessen Anregung diese Arbeit entstanden ist. Seine fachlichen Ratschläge und aufmunternden Worte wusste ich immer sehr zu schätzen.

Darüber hinaus möchte ich herzlich Herrn Dr. Werner Weber, Oberarzt der Neuroradiologischen Klinik des Alfried Krupp Krankenhauses, danken. Er war insbesondere bei radiologischen und methodischen Fragestellungen jederzeit ansprechbar.

Vielen Dank auch an die Leitenden Ärzte der beiden beteiligten Kliniken des Alfried Krupp Krankenhauses, Herrn Prof. Dr. Peter Berlit (Neurologie) und Herrn Prof. Dr. Dietmar Kühne (Radiologie/Neuroradiologie).

9. Lebenslauf

Name: Stefan Wolff
Geburtsdatum/-ort: 30.11.1971 in Hattingen/Ruhr
Wohnort: Bern / Schweiz
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1978-1982 Katholische Grundschule in Hattingen/Ruhr
1982-1984 Gymnasium Waldstraße in Hattingen/Ruhr
1984-1991 Gymnasium Laurentianum in Warendorf
1991-1993 Zivildienst/Beginn eines Geographie-Studiums

Ärztliche Ausbildung

1993-2000 Medizinstudium an der Rheinisch-Westfälischen
Technischen Hochschule in Aachen

Ärztliche Tätigkeit

07.2000 – 12.2005: Arzt im Praktikum/Assistenzarzt am Alfried Krupp
Krankenhaus, Klinik für Neurologie mit Klinischer
Neurophysiologie, Essen (Leitender Arzt: Prof. Dr.
P. Berlit)
ab 01.2006 Assistenzarzt am Psychiatriezentrum Münsingen,
Kanton Bern, Schweiz (Leitender Arzt: Dr. M. Renz)